

ΓΙΑ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΥΠΕΡΧΟΛΗΣΤΕΡΟΛΑΙΜΙΑ ΣΕ
ΜΟΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ ΣΤΑΤΙΝΗΣ ΚΑΙ ΕΚΤΟΣ ΣΤΟΧΟΥ
LDL-C¹

ΝΕΟΤΕΡΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ
ΓΙΑ ΧΡΗΣΗ ΣΕ ΠΑΙΔΙΑ ΚΑΙ ΕΦΗΒΟΥΣ
ΜΕ ΕΤΕΡΟΖΥΓΟ ΟΙΚΟΓΕΝΗ
ΥΠΕΡΧΟΛΗΣΤΕΡΟΛΑΙΜΙΑ!

INEGYTM
(ezetimibe/simvastatin)

EZETROLTM
(ezetimibe)



1. Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος INEGYTM

Για περισσότερες συνταγογραφικές πληροφορίες συμβουλευτείτε την Περίληψη Χαρακτηριστικών των Προϊόντων.



Υπεύθυνος Άδειας κυκλοφορίας

MSD Α.Φ.Β.Ε.Ε

ΤΜΗΜΑΤΑ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗΣ ΕΝΗΜΕΡΩΣΗΣ

ΑΘΗΝΑ: Αγ. Δημητρίου 63, 174 56 Αλίμος

Τηλ.: 210 9897300

ΒΟΡΕΙΑ ΕΛΛΑΔΑ: 9ο χλμ. Θεσ/νίκης - Θέρμης,

570 01 ΠΥΛΑΙΑ

Τηλ.: 2310 863634, FAX: 2310 863687

www.merck.com



Συμπρωθήση από την εταιρεία:

BIANEX Α.Ε. ΒΙΟΜΗΧΑΝΙΑ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

LICENSEE / DISTRIBUTOR OF MERCK SHARP & DOHME

Division of MERCK & Co., Inc., Whitehouse Station, N.J., USA

ΓΡΑΦΕΙΑ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗΣ ΕΝΗΜΕΡΩΣΗΣ

ΑΘΗΝΑ: Οδός Τασοπού, 146 71 Ν. Ερυθραία, Τηλ.: 210 8009111

ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗ: Β. Χιερζή 2, Τηλ.: 2310 833893

ΠΑΤΡΑ: Μαιζύνας 131, Τηλ.: 2610 221397

E-mail: mailbox@vianex.gr - www.vianex.gr

ΑΦΙΕΡΩΜΑ

στο 3^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Συνεχιζόμενης
Εκπαίδευσης στην **Εσωτερική Παθολογία**

Χορηγοί - Φαρμακευτικές Εταιρίες

AMGEN

 **ANGELINI**

AstraZeneca 

Baxter

 **BAYER**

 **Boehringer
Ingelheim**

 **Bristol-Myers Squibb**

Coca-Cola

 **DEMO S.A.**
PHARMACEUTICAL INDUSTRY

 **ELPEN**

 **Galenica s.a.**

 **GENESIS**
pharma

Janssen 
PHARMACEUTICAL COMPANIES
OF **Johnson-Johnson**

 **LIBYTEC**[®]
ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ Α.Ε.

 **MENARINI**

Χορηγοί - Φαρμακευτικές Εταιρίες



Χορηγοί - Φαρμακευτικές Εταιρίες



Pharmaceutical Laboratories S.A.



Ανακοινώσεις Ε.Π.Ε. IMSG in EFIM

Η Εταιρεία Παθολογίας Ελλάδος - Ε.Π.Ε. ισότιμο Μέλος
της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Παθολογίας - E.F.I.M.

The Internal Medicine Society of Greece - IMSG was accepted unanimously
as an official member of the European Federation
of Internal Medicine - EFIM



Ο Πρόεδρος της European Federation of Internal Medicine (E.F.I.M.), Prof. Frank Bosch απονέμει το Πιστοποιητικό ένταξης της Εταιρείας Παθολογίας Ελλάδος (Ε.Π.Ε.) ως ισότιμο μέλος στην EFIM στους εκπροσώπους της Εταιρείας, κ.κ. Απόστολο Ι. Χατζητόλιο, Καθηγητή Παθολογίας ΑΠΘ, Α' Αντιπρόεδρο ΕΠΕ, Διευθυντή της Α' Προπαιδευτικής Παθολογικής Κλινικής ΑΠΘ, ΠΓΝΘ ΑΧΕΠΑ Θεσσαλονίκης, Γεώργιο Νταλέκο, Β' Αντιπρόεδρο ΕΠΕ, Καθηγητή Παθολογίας Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, Διευθυντή Πανεπιστημιακής Κλινικής Λάρισας, ΠΓΝ Θεσσαλίας και Χρήστο Σαββόπουλο, Ταμία ΕΠΕ, Αναπληρωτή Καθηγητή Παθολογίας ΑΠΘ.

HJM

Hellenic Journal of Medicine

Ελληνική Ιατρική Επιθεώρηση

Τριμηνιαίο Περιοδικό της Εταιρείας Παθολογίας Ελλάδος

Ιδιοκτήτης-Εκδότης: Δημήτριος Ι. Γκρίλλας

Τηλ.: 210 8980461, Facsimile: 210 8986265

url: [http:// www.vegacom.gr](http://www.vegacom.gr)

email: medicine@vegacom.gr, hjm@vegacom.gr

Εκδίδεται από την Εταιρεία:
"VEGA E.C.M. Εκδοτική, Διαφημιστική,
Εκθεσιακή, Μονοπρόσωπη Ε.Π.Ε."

Πρόεδρος Δ.Σ.: Δημήτριος Ι. Γκρίλλας

Έδρα Εταιρείας: Ιουστινιανού 45-47, Γλυφάδα, 166 74

Owner - Publisher: Dimitrios I. Gkrillas

President and CEO at "VEGA E.C.M. LTD"

www.vegacom.gr - email: chairman@vegacom.gr

45-47, Ioustinianou Str. 16674, Glyfada, Hellas Tel. +30 210 8980461

Πρόεδρος Συντακτικής
Επιτροπής

Ευστράτιος Μαλτέζος
Καθηγητής Παθολογίας Ιατρικής Σχολής Δημοκριτείου Πανεπιστημίου Θράκης,
Διευθυντής Β' Παθολογικής Κλινικής Π.Γ. Νοσοκομείου Αλεξανδρουπόλεως.

Διευθυντής Συντάξεως

Περικλής Παναγόπουλος
Επ.Καθηγητής Παθολογίας Ιατρικής Σχολής
Δημοκριτείου Πανεπιστημίου Θράκης, Π.Γ.Νοσοκομείο Αλεξανδρουπόλεως, Συντονι-
στές Ομάδας Εργασίας Ε.Π.Ε., για το περιοδικό "Ελληνική Ιατρική Επιθεώρηση".

Editor In Chief

Efstratios Maltezos, MD.
Professor of Internal Medicine, Medical School Democritus University of Thrace.
University General Hospital of Alexandroupolis.

Managing Editor

Pericles Panagopoulos MD.
Assistant Professor in Internal Medicine, Medical School Democritus University of
Thrace, University General Hospital of Alexandroupolis.

Εκτύπωση-Βιβλιοδεσία LITHOS O.E.

Τιμή Τεύχους 1 λεπτό Ευρώ - 1Eurocent Ετήσιες Συνδρομές: Ιατροί 20 ευρώ Ιδρύματα - Εταιρείες 50 ευρώ

Τα μέλη της Εταιρείας Παθολογίας Ελλάδος και της Επαγγελματικής Ενώσεως Παθολόγων Ελλάδος λαμβάνουν το Περιοδικό Δωρεάν (περιλαμβάνεται στην εγγραφή τους). Πληροφορίες: et.pathologias@hotmail.com

Παλαιότερα τεύχη τού περιοδικού "H J M" καθώς και δημοσιευμένα Γραπτά Συμπόσια Ιατρικής μπορείτε να δείτε στην ιστοσελίδα της εταιρείας "VEGA E.C.M. Ε.Π.Ε.": www.vegacom.gr στην Ενότητα: Εκδόσεις - Συνέδρια.

ΑΠΑΓΟΡΕΥΕΤΑΙ η αναδημοσίευση, η αναπαραγωγή, ολική ή μερική ή περιληπτική ή κατά παράφραση ή διασκευή απόδοση του περιεχομένου του περιοδικού H J M με οποιονδήποτε τρόπο, μηχανικό, ηλεκτρονικό, φωτοτυπικό, ηχογράφησης ή άλλο, χωρίς προηγούμενη γραπτή άδεια του Εκδότη. Νόμος 2121/1993 και Κανόνες Διεθνούς Δικαίου που ισχύουν στην Ελλάδα.

©2016 Hellenic Journal of Medicine. All rights reserved. Nothing appearing in Hellenic J Med may be reprinted, reproduced or transmitted, either wholly or in part, by any electronic or mechanical means, without prior written permission from the publisher. Hellenic J Med®Registered in the GR Patent and Trademark Office.



Ανακοίνωση

ΜΕΤΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΗΣ ΕΠΒΕ ΣΕ ΕΤΑΙΡΕΙΑ ΠΑΘΟΛΟΓΙΑΣ ΕΛΛΑΔΟΣ (Ε.Π.Ε.)

Αγαπητές και Αγαπητοί συνάδελφοι,

Με τη συμπλήρωση εννέα (9) ετών λειτουργίας από την ίδρυσή της, η **Εταιρεία Παθολογίας Βορείου Ελλάδος** (Ε.Π.Β.Ε.) βρίσκεται σε ένα νέο καθοριστικό σταθμό, καθώς με πρόσφατη απόφαση του Πρωτοδικείου Θεσσαλονίκης μετατρέπεται σε επιστημονικό σωματείο Πανελληνίας εμβέλειας με τίτλο **Εταιρεία Παθολογίας Ελλάδος** (Ε.Π.Ε.). Η Εταιρεία έγινε επίσης δεκτή ως μέλος της European Federation of Internal Medicine (E.F.I.M.) και εκπροσωπεί τους Έλληνες Παθολόγους στην Ευρώπη, ενώ συνεργάζεται στενά με την Επαγγελματική Ένωση Παθολόγων Ελλάδος με στόχο την προώθηση των επαγγελματικών δικαιωμάτων των Παθολόγων.

Η Εταιρεία μας διοργανώνει πλέον ως Εταιρεία Παθολογίας Ελλάδος (Ε.Π.Ε.) και μέλος της E.F.I.M το **3ο Πανελλήνιο Συνέδριο Συνεχιζόμενης Εκπαίδευσης στην Εσωτερική Παθολογία με διεθνή συμμετοχή** που θα γίνει από 22-26 Φεβρουαρίου 2017 στη Θεσσαλονίκη (ξενοδοχείο Grand Palace).

Εκφράζοντας ακόμη μία φορά τις ευχαριστίες του Διοικητικού Συμβουλίου για τη θερμή ανταπόκριση και ουσιαστική συμμετοχή σας, η οποία καθιέρωσε το Συνέδριο στην Ιατρική Επιστημονική Κοινότητα, σας περιμένουμε τον ερχόμενο Φεβρουάριο στη Θεσσαλονίκη για ένα ακόμα πιο αναβαθμισμένο και μεγαλύτερο Συνέδριο, αντίστοιχο της σημασίας και του εύρους της Ειδικότητας της Παθολογίας.

Με συναδελφικούς χαιρετισμούς,

Για το Δ.Σ. της Ε.Π.Ε.

Ο Πρόεδρος

Ο Α΄ Αντιπρόεδρος

Ευστράτιος Σ. Μαλτέζος

Απόστολος Ι. Χατζητόλιος

Καθηγητής Παθολογίας Δ.Π.Θ.

Καθηγητής Παθολογίας Α.Π.Θ.

Συντακτική Επιτροπή

Αλφαβητικώς

Αλεξανδρίδης Θεόδωρος

Καθηγητής Παθολογίας - Ενδοκρινολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Πατρών, Πάτρα

Γώγος Χαράλαμπος

Καθηγητής Παθολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Πατρών, Πάτρα

Δαούσης Δημήτριος

Επίκουρος Καθηγητής Παθολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Πατρών, Πάτρα

Δημόπουλος Μελέτιος - Αθανάσιος

Καθηγητής Θεραπευτικής Ιατρικής Σχολής Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, Πρόεδρος Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών, Αθήνα

Ελισάφ Σ. Μωυσής

Καθηγητής Παθολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων, Ιωάννινα

Ηλιοδρομίτης Ευστάθιος

Καθηγητής Παθολογίας Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, Αθήνα

Καλφαρέντζος Φώτιος

Καθηγητής Χειρουργικής Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Πατρών, Πάτρα

Kantartzis Konstantinos

MD Department of Internal Medicine Division of Endocrinology, Diabetology Nephrology, Vascular Disease and Clinical Chemistry, University of Tübingen, Germany

Κολιάκος Γεώργιος

Καθηγητής Βιοχημείας Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη

Κωλέττης Μ. Θεόφιλος

Καθηγητής Καρδιολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων, Ιωάννινα

Απόστολος Χατζητόλιος,

Καθηγητής Παθολογίας Ιατρικής Σχολής Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη

Mantzoros Christos

MD DSc PhD h.c. Editor in Chief, Metabolism, Clinical and Experimental Professor of Medicine, Harvard Medical School, Cambridge, U.S.A.

Bakris George,

MD, F.A.S.H., F.A.S.N. Professor of Medicine Director, ASH Comprehensive Hypertension Center The University of Chicago Medicine, Chicago, U.S.A.

Μπασούκας Δ. Ιωάννης

Αναπληρωτής Καθηγητής Δερματολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων, Ιωάννινα

Μπούρα Παναγιώτα

Καθηγήτρια Παθολογίας Ιατρικής Σχολής Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη

Νάκος Χ. Γεώργιος

Καθηγητής Εντατικής Θεραπείας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων, Ιωάννινα

Νταλέκος Γεώργιος

Καθηγητής Παθολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, Λάρισα

Ντουράκης Π. Σπυρίδων

Καθηγητής Παθολογίας Ιατρικής Σχολής Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, Αθήνα

Παπανδρέου Χρήστος

Καθηγητής Παθολογίας - Ογκολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, Λάρισα

Παπαδάκη Ελένη

Καθηγήτρια Κλινικής Αιματολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Κρήτης, Ηράκλειο Κρήτης

Πετρίκκος Γεώργιος

Καθηγητής Παθολογίας Ιατρικής Σχολής Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, Αθήνα

Σιαφάκας Νικόλαος

Καθηγητής Πνευμονολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Κρήτης, Ηράκλειο Κρήτης

Spyridopoulos Ioakim

Professor of Cardiology Chairman of Cardiovascular Gerontology, Institute of Genetic Medicine, Newcastle University, Newcastle, United Kingdom

Στεφανάδης Χριστόδουλος

Καθηγητής Καρδιολογίας Ιατρικής Σχολής Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, Αθήνα

Tsakiris A. Dimitrios

Professor of Medicine, MD, Diagnostic Hematology University Hospital Basel, Switzerland

Τσαταλάς Κωνσταντίνος

Καθηγητής Αιματολογίας Ιατρικής Σχολής Δημοκriteίου Πανεπιστημίου Θράκης, Αλεξανδρούπολη

Τσατσούλης Α. Αγαθοκλής

Καθηγητής Παθολογίας - Ενδοκρινολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων, Ιωάννινα

Χίτογλου - Μακέδου Αρετή

Καθηγήτρια Βιοπαθολογίας Ιατρικής Σχολής Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη

HJM



EST. 1996

Συνεδριακή - Εκθεσιακή Εταιρία
 Ιατρικά Συνέδρια - Συμπόσια - Ημερίδες
 Congress - Event - Exhibitions - Conferences

20 Years. As a Leader,
 Create a Culture of Sponsorship



Πρόεδρος και Διευθύνων Σύμβουλος
 Δημήτριος Ι. Γκρίλλας



Γλυφάδα-Χαλάνδρι (Γραφεία Βορείων Προαστίων)
 Εδρα Εταιρίας: Ιουστινιανού 45-47 Γλυφάδα 16674
 Τηλ.: 210 8980461 Fax: 210 8986265
 www.vegacom.gr, e-mail: info@vegacom.gr



Εταιρεία Παθολογίας
 Ελλάδος

Στιλπ. Κυριακίδη 1 Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ Τ.Κ. 546 36
 Θεσσαλονίκη
 Τηλ.: 2310 993480 Fax: 2310 994918, 23730 23745
 e-mail: epbe@epbe.gr / www.epbe.gr

Internal Medicine Society
 of Greece



Επαγγελματική Ένωση Παθολόγων
 Ελλάδος (Ε.Ε.Π.Ε)

ΕΔΡΑ: Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Λαρίσης-Πανεπιστημιακή
 Παθολογική Κλινική Βιόπολις Τ.Κ 41110-ΛΑΡΙΣΑ
 Τηλ.: 2310 994770 Fax: 2310994773
 e-mail: eepe2014@gmail.com / eepe2014.blogspot.gr

Hellenic Professional Union
 of Internists (H.P.U.I.)

ΔΙΟΙΚΗΤΙΚΟ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ
 ΠΑΘΟΛΟΓΙΑΣ ΕΛΛΑΔΟΣ

Πρόεδρος	Ευστράτιος Ματζέζος (Πανεπιστημιακός, Αλεξανδρούπολη)
Α' Αντιπρόεδρος	Απόστολος Χατζητόλιος (Πανεπιστημιακός, Θεσσαλονίκη)
Β' Αντιπρόεδρος	Γεώργιος Νταλέκος (Πανεπιστημιακός, Λάρισα)
Γενικός Γραμματέας Ταμίας	Δημήτριος Παπάζογλου (Πανεπιστημιακός, Αλεξανδρούπολη) Χρήστος Σαββόπουλος (Πανεπιστημιακός, Θεσσαλονίκη)
Μέλη Δ.Σ.	Γεώργιος Λιάμης (Πανεπιστημιακός, Ιωάννινα) Στέφανος Μυλωνάς (Διευθυντής ΕΣΥ, Τρίκαλα) Σπυρίδων Μπακατσέλος (Διευθυντής ΕΣΥ, Θεσσαλονίκη) Δημήτριος Σκούτας (Ελεύθερος Επαγγελματίας, Θεσ/νίκη)

ΕΚΤΕΛΕΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΚΗΣ
 ΕΝΩΣΗΣ ΠΑΘΟΛΟΓΩΝ ΕΛΛΑΔΟΣ

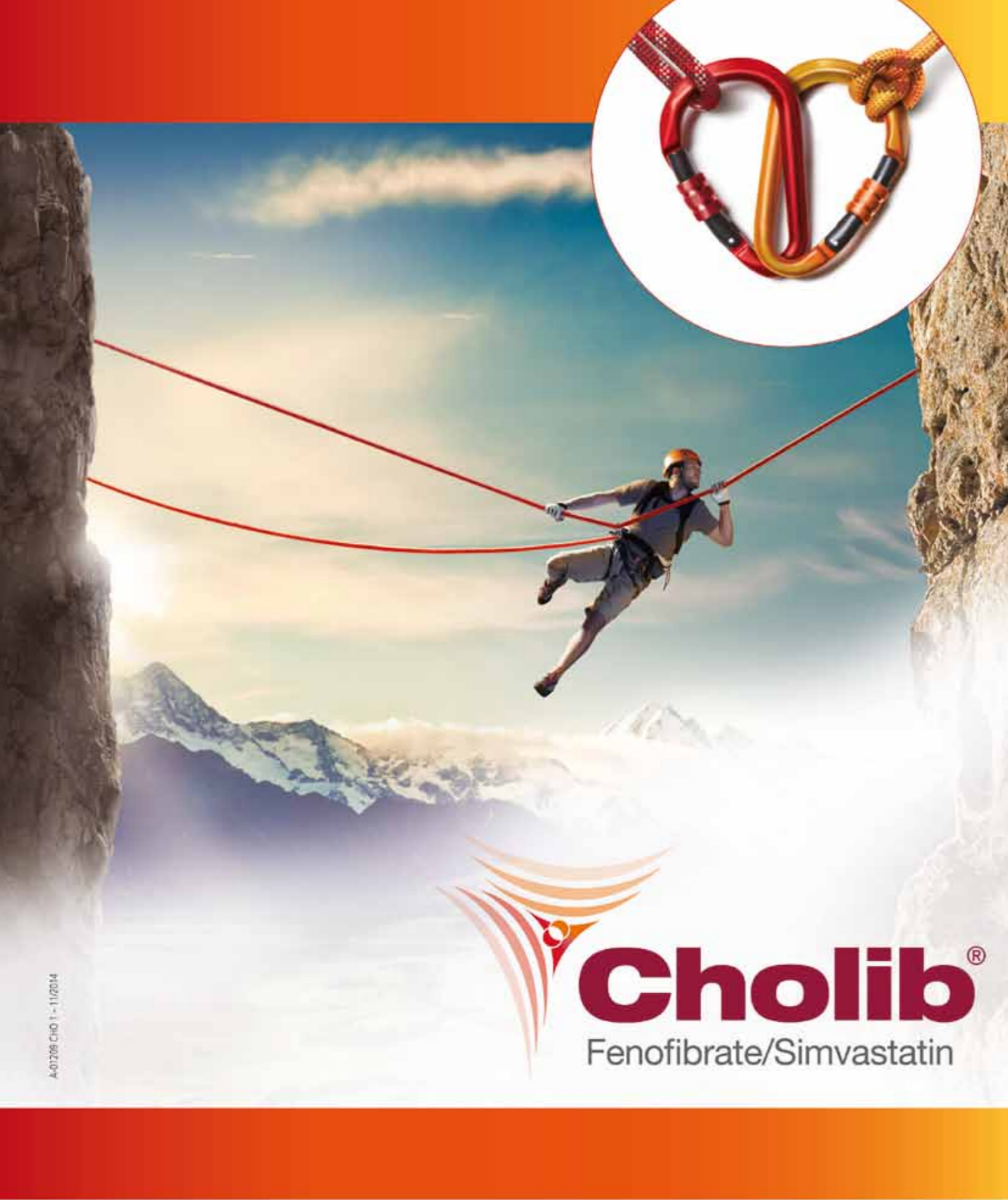
Πρόεδρος	Ευάγγελος Τούλης (Ελεύθερος Επαγγελματίας, Θεσσαλονίκη)
Αντιπρόεδρος	Απόστολος Χατζητόλιος (Πανεπιστημιακός, Θεσ/νίκη)
Γεν. Γραμματέας	Σόλων Κωτούλας (Ελεύθερος Επαγγελματίας, Τρίκαλα)
Αναπλ. Γεν. Γραμματέας	Παναγιώτης Χαλβατσιώτης (Πανεπιστημιακός, Αθήνα)
Ταμίας	Δημήτριος Βήτος (Ελεύθερος Επαγγελματίας, Καρδίτσα)
Υπεύθυνος Δημοσίων Σχέσεων, Τύπου & Ενημέρωσης	Σπυρίδων Κόκκινος (Ελεύθερος Επαγγελματίας, Ναύπλιο)
Υπεύθυνος Διοικητικών & Νομικών Θεμάτων	Σπυρίδων Ντουράκης (Πανεπιστημιακός, Αθήνα)
Υπεύθυνος Εκδηλώσεων & Κινητοποίησης	Μάριος Πυρπασόπουλος (Ελεύθερος Επαγγελματίας, Χαλκιδική)
Υπεύθυνος Ευρωπαϊκών & Διεθνών Σχέσεων	Αχιλλέας Γκίκας (Πανεπιστημιακός, Κρήτη)

ΟΜΑΔΕΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ Ε.Π.Ε.

Αγγειακών Εγκεφαλικών Επεισοδίων & Θρομβοεμβολικών
 Νόσων: Μπλιώνης Χαράλαμπος, Ντάις Γεώργιος
 Αγγειολογίας - Υπερήχων: Παπάνας Νικόλαος
 Αγωγής Υγείας & Ενημερωτικών Εκδηλώσεων για το κοινό:
 Μανές Χρήστος, Φωτιάδης Σπύρος
 Αναπνευστικών & Αλλεργικών Παθήσεων: Δανιηλίδης Μιχαήλ
 Ανοσολογίας - Ρευματικών Νοσημάτων: Μπούρα Παναγιώτα,
 Σκένδρος Παναγιώτης
 Αρτηριακής Υπέρτασης: Ζεμπεκάκης Παντελεήμων, Μακαρίτσας
 Κωνσταντίνος
 Γηριατρικής: Κούρτογλου Γεώργιος, Τρακατέλλη Χριστίνα
 Επαγγελματικών Θεμάτων & Δεοντολογίας: Κωτούλας Σόλων,
 Τούλης Ευάγγελος
 Δυσλιπιδαιμιών: Ελισάφ Μωυσής, Άθυρος Βασίλειος
 Λοιμώξεων: Κούτρας Χρήστος, Μεταλλίδης Συμεών
 Νοσημάτων Ήπατος: Σινάκος Εμμανουήλ, Χολόγκιτας Ευάγγελος
 Παχυσαρκίας - Καπνίσματος - Διαταραχών Ύπνου:
 Αποστολοπούλου Μάρθα, Δημητρούλα Χαρίκλεια
 Περιοδικού: Κώτσος Βασίλειος
 Προπτυχιακής, Μεταπτυχιακής, Δια Βίου Εκπαίδευσης & Θεμάτων
 Ειδικευομένων: Τσάπας Απόστολος
 Σακχαρώδη Διαβήτη: Ηλιάδης Φώτιος

ΒΟΗΘΟΙ ΣΥΝΤΑΞΕΩΣ ΠΕΡΙΟΔΙΚΟΥ ΗJΜ

Επιμέλεια Σελίδας Συνεδρίων:
 Αποστολοπούλου Μάρθα (Ιατρός ΕΣΥ,Θεσσαλονίκη)
 Επιμέλεια Θεμάτων ειδικότητας:
 Κουλαρά Παυλίνα (Ειδικευόμενη Παθολογίας, Θεσσαλονίκη)
 Επιμέλεια Ειδήσεων από το Διαδίκτυο:
 Κακαλέτσος Νικόλαος (Ειδικευόμενος Παθολογίας, Θεσσαλονίκη)
 Επιμέλεια Επαγγελματικών Θεμάτων:
 Κωτούλας Σόλων (Ελεύθερος Επαγγελματίας, Τρίκαλα)
 Βιβλιογραφική ενημέρωση:
 Τζιόμαλος Κωνσταντίνος (Πανεπιστημιακός, Θεσσαλονίκη)
 Επιμέλεια Θεμάτων συναφών ειδικοτήτων:
 Κανέλλος Ηλίας (Ειδικευόμενος Καρδιολογίας, Θεσσαλονίκη)
 Επιμέλεια Ειδήσεων Υγειονομικού Ενδιαφέροντος
 Ελληνικού & Διεθνούς Ημερησίου & Περιοδικού Τύπου -
 Διαδίκτυο: Φωτιάδης Σπύρος (Ελεύθερος Επαγγελματίας,
 Θεσσαλονίκη)



A-01208 CHO 1 - 11/2014

Η διαφήμιση είναι σύμφωνη με την ισχύουσα νομοθεσία – Υπουργική Απόφαση ΔΥΓ3(α)/32221(ΦΕΚ 10498/29-04-2013) και τον κώδικα δεοντολογίας του ΣΦΕΕ. Πριν τη συνταγογράφηση συμβουλευθείτε την πλήρη Περιλήψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος.

Για περισσότερες πληροφορίες απευθυνθείτε στην εταιρεία:

BGP ΠΡΟΪΟΝΤΑ Μ.Ε.Π.Ε.
Αγίου Δημητρίου 63, 174 56 Άλιμος, Τηλ. 210 98 91 777



HJM

Hellenic Journal of Medicine

Περιεχόμενα

Τεύχος 114
Απρίλιος-
Ιούνιος
2017

Σελ. 64-83	Άρθρα Ανασκόπησης Συστάσεις για την αντιθρομβωτική αγωγή σε ασθενείς με ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο Ένας κλινικός οδηγός από τον Ελληνικό Οργανισμό Εγκεφαλικών και το Ινστιτούτο Μελέτης και Εκπαίδευσης στη Θρόμβωση και την Αντιθρομβωτική Αγωγή
Σελ. 30-38	Ινσουλίνωμα Ντόλιος Πασχάλης
Σελ. 90-92	Ανασκόπηση Διεθνούς Ιατρικού Τύπου
Σελ. 97-98	Προσεχή Συνέδρια, Επιστημονικές Εκδηλώσεις στην Ελλάδα και το Εξωτερικό, στην Παθολογία και τις συναφείς Ειδικότητες

Contents

Number 114
April-
June
2017

Review Articles	
Pg. 64-83	Antithrombotic treatment in patients with ischaemic stroke or transient ischaemic attack clinical practice recommendations from the Hellenic Stroke Organization and the Institute for the Study and Education on Thrombosis and Antithrombotic Therapy
Pg. 30-38	Insulinoma Dolios Pasxalis ;;;;onoma sta agglia;;
Pg. 90-92	International Medicine Review
Pg. 97-98	Coming National or International Congress and Meetings in Internal Medicine or Subspecialties

Συστάσεις για την αντιθρομβωτική αγωγή σε ασθενείς με ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο



Ένας κλινικός οδηγός από τον Ελληνικό Οργανισμό Εγκεφαλικών και το Ινστιτούτο Μελέτης και Εκπαίδευσης στη Θρόμβωση και την Αντιθρομβωτική Αγωγή.

Γ. Ντάιος^{1,2,3}, Γ. Ανδρικόπουλος^{2,4}, Ε. Αρναούτογλου^{2,5}, Ε. Βαβουρανάκης^{2,6}, Γ. Γεροτζιάφας^{2,7}, Ε. Κορομπόκη^{1,8}, Μ. Ματσάγκας^{2,9}, Χ. Μπλιώνης^{1,2,10}, Β. Παπαβασιλείου^{1,11}, Α. Πλωμαρίτογλου^{1,12}, Δ. Ρίττερ^{2,13}, Σ. Σουρμελής^{2,14}, Κ. Σπέγγος^{1,8}, Κ. Τάκης^{1,15}, Κ. Τζιόμαλος¹⁶, Α. Τσελέπη^{2,17}, Α. Ι. Χατζητόλιος^{1,16,18}, Κ. Βέμμος^{1,2}

1. Ελληνικός Οργανισμός Εγκεφαλικών
2. Ινστιτούτο Μελέτης και Εκπαίδευσης στην Θρόμβωση και την Αντιθρομβωτική Αγωγή
3. Παθολογική Κλινική, Τμήμα Ιατρικής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας
4. Ερρίκος Ντυνάν Hospital Center
5. Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
6. Α' Καρδιολογική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών
7. Cancer Biology and Therapeutics, Centre de Recherche Saint-Antoine, Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM) U938 and Université Pierre et Marie Curie (UPMC), Sorbonne Universities, Unité d'Explorations Fonctionnelles et Génétiques du Risque Vasculaire, Consultation Thrombose – Oncologie, Service d'Hématologie Biologique Hôpitaux Universitaires de l'Est Parisien – APHP
8. Α' Νευρολογική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών
9. Αγγειοχειρουργική Κλινική, Τμήμα Ιατρικής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας
10. Τομέας Παθολογίας, Τμήμα Ιατρικής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
11. Stroke Service, Department of Neurosciences, Leeds Teaching Hospitals NHS Trust and School of Medicine, Faculty of Medicine and Health, University of Leeds, United Kingdom
12. Νευρολογική Κλινική, Νοσοκομείο Υγεία, Αθήνα
13. Ευρωκλινική Αθηνών
14. Νοσοκομείο Υγεία, Αθήνα
15. Νευρολογική Κλινική, Νοσοκομείο Mediterraneo, Αθήνα
16. Α' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, Νοσοκομείο ΑΧΕΠΑ, Τμήμα Ιατρικής Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης & Μονάδα Αυξημένης Φροντίδας Αγγειακών Εγκεφαλικών Επεισοδίων
17. Τμήμα Ιατρικής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
18. Εταιρεία Παθολογίας Ελλάδος

Υπεύθυνος επικοινωνίας:

Γεώργιος Ντάιος
Επίκουρος Καθηγητής Παθολογίας Παθολογική Κλινική, Τμήμα Ιατρικής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, Λάρισα 41110
Τηλ. 2413502888,
e-mail: gntaios@med.uth.gr

1. Ασθενείς με ισχαιμικό (εγκετεστημένο ή παροδικό) εγκεφαλικό επεισόδιο χωρίς κολπική μαρμαρυγή ή μεταλλική βαλβίδα ή άλλη ένδειξη για αντιπηκτική αγωγή πρέπει να λαμβάνουν αντιαιμοπεταλιακή αγωγή (1A).
2. Τα αντιαιμοπεταλιακά τα οποία προτείνονται για μακροχρόνια χορήγηση σε ασθενείς με ισχαιμικό (εγκετεστημένο ή παροδικό) εγκεφαλικό επεισόδιο χωρίς κολπική μαρμαρυγή ή μεταλλική βαλβίδα ή άλλη ένδειξη για αντιπηκτική αγωγή είναι η ασπιρίνη (50-325mg άπαξ ημερησίως) (1A), η ασπιρίνη σε συνδυασμό με διπυριδαμόλη (25mg και 200mg αντίστοιχα δις ημερησίως) (1A), η κλοπιδογρέλη (75mg άπαξ ημερησίως) (1A) και η τριφλουζάλη (600mg ημερησίως) (1A).
3. Ο συνδυασμός ασπιρίνης με κλοπιδογρέλη αντενδείκνυται για μακροχρόνια χορήγηση σε ασθενείς με προηγούμενο ισχαιμικό (εγκετεστημένο ή παροδικό) εγκεφαλικό επεισόδιο (1A).
4. Ασθενείς με οξύ ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο πρέπει να λαμβάνουν ασπιρίνη (325mg) αμέσως μόλις αποκλειστεί η αιμορραγία εγκεφάλου (1A). Σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε ενδοφλέβια θρομβόλυση, η αντιαιμοπεταλιακή αγωγή πρέπει να καθυστερεί 24 ώρες και να ξεκινά αφού αποκλειστεί η αιμορραγία εγκεφάλου (1G).
5. Ασθενείς με παροδικό εγκεφαλικό επεισόδιο υψηλού κινδύνου (ABCD2 \geq 4) ή μικρής βαρύτητας εγκετεστημένο ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο (NIHSS score κατά την εισαγωγή <4), χωρίς κολπική μαρμαρυγή ή μεταλλική βαλβίδα ή άλλη ένδειξη για αντιπηκτική αγωγή θα μπορούσαν να λάβουν διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή με ασπιρίνη και κλοπιδογρέλη για 21 ημέρες μετά το επεισόδιο (2B). Στη συνέχεια πρέπει να συνεχίσουν να λαμβάνουν αντιαιμοπεταλιακή αγωγή όπως αυτή περιγράφεται στο εδάφιο 2.
6. Ασθενείς με ισχαιμικό (εγκετεστημένο ή παροδικό) εγκεφαλικό επεισόδιο και παροξυσμική, εμμένουσα ή χρόνια κολπική μαρμαρυγή πρέπει να λαμβάνουν αντιπηκτική αγωγή (1A). Η αντιαιμοπεταλιακή αγωγή σε ασθενείς με ισχαιμικό (εγκετεστημένο ή παροδικό) εγκεφαλικό επεισόδιο και παροξυσμική, εμμένουσα ή χρόνια κολπική μαρμαρυγή είναι σαφώς υποδεέστερη της αντιπηκτικής αγωγής και πρέπει να μην προτιμάται έναντι της αντιπηκτικής (1A). Σε ασθενείς στους οποίους δεν δύναται να χορηγηθεί αντιπηκτική αγωγή, μπορεί να χορηγηθεί ασπιρίνη (1A).
7. Οι επιλογές αντιπηκτικής αγωγής σε ασθενείς με ισχαιμικό (εγκετεστημένο ή παροδικό) εγκεφαλικό επεισόδιο και παροξυσμική, εμμένουσα ή χρόνια κολπική μαρμαρυγή μη βαλβιδικής αιτιολογίας είναι οι ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ (ασενοκουμαρόλη ή βαρφαρίνη) (1A), οι άμεσοι ανταγωνιστές της θρομβίνης (νταμπιγκαντράνη) (1A) και οι αναστολείς του παράγοντα Χα (ριβαροξαμπάνη, απιξαμπάνη ή εντοξαμπάνη ή) (1A).
 - Ασθενείς υπό ανταγωνιστή της βιταμίνης Κ (ασενοκουμαρόλη ή βαρφαρίνη) πρέπει να προβαίνουν σε τακτικό έλεγχο του INR (τουλάχιστον άπαξ μηνιαίως) και τιτλοποίηση της δόσης με στόχο εύρος INR 2.0-3.0 με προσοχή στις αλληλεπιδράσεις με τρόφιμα και φάρμακα (1A).
 - Η συνιστώμενη δόση για την νταμπιγκαντράνη είναι 150 mg δις ημερησίως. Σε ασθενείς με ηλικία \geq 80 έτη ή με συγχορήγηση βεραπαμίλης, η συνιστώμενη δόση είναι 110mg δις ημερησίως (1A).
 - Η συνιστώμενη δόση για την ριβαροξαμπάνη είναι 20mg άπαξ ημερησίως. Σε ασθενείς με μετρίου βαθμού έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας (eGFR: 15-50ml/min), η συνιστώμενη δόση είναι 15mg άπαξ ημερησίως με το μεσημεριανό γεύμα (1A).
 - Η συνιστώμενη δόση για την απιξαμπάνη είναι 5mg δις ημερησίως. Σε ασθενείς με τουλάχιστον δύο από τους παρακάτω τρεις παράγοντες (ηλικία \geq 80 έτη, σωματικό βάρος \leq 60kg ή κρεατινίνη ορού \geq 1.5mg/dl), η συνιστώμενη δόση είναι 2.5mg δις ημερησίως (1A).
 - Η συνιστώμενη δόση για την εντοξαμπάνη είναι 60mg άπαξ ημερησίως. Σε ασθενείς με έναν

από τους παρακάτω παράγοντες [μετρίου βαθμού έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας (eGFR: 15-50ml/min), σωματικό βάρος ≤ 60 kg, συχορήγηση κυκλοσπορίνης, δρονεδαρόνης, ερυθρομυκίνης ή κετοκοναζόλης), η συνιστώμενη δόση είναι 30mg άπαξ ημερησίως (1A).

8. Ο κίνδυνος ενδοκράνιας αιμορραγίας σε ασθενείς με ισχαιμικό (εγκατεστημένο ή παροδικό) εγκεφαλικό επεισόδιο και παροξυσμική, εμμένουσα ή χρόνια κολπική μαρμαρυγή μη βαλβιδικής αιτιολογίας υπό νταμπιγκαντράνη, ριβαροξαμπάνη απιξαμπάνη ή εντοξαμπάνη είναι πολύ μικρότερος (σχεδόν υποδιπλάσιος) σε σχέση με τους ανταγωνιστές της βιταμίνης K (1A).

9. Σε ασθενείς με οξύ ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο και ένδειξη αντιπηκτικής αγωγής, η έναρξη της αντιπηκτικής αγωγής πρέπει να καθυστερεί για κάποιο χρονικό διάστημα ώστε να μειωθεί ο κίνδυνος αιμορραγικής μετατροπής του εγκεφαλικού εμφράκτου. Ο προτεινόμενος χρόνος έναρξης της αντιπηκτικής αγωγής είναι την 1η ημέρα σε ασθενείς με παροδικό ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο, την 3η ημέρα σε ασθενείς με μικρής βαρύτητας ισχαιμικό εγκεφαλικό (NIHSS score κατά την εισαγωγή < 8), την 6η ημέρα σε ασθενείς με μέτριας βαρύτητας ισχαιμικό εγκεφαλικό (NIHSS score κατά την εισαγωγή 8-16) και την 12η ημέρα σε ασθενείς με υψηλής βαρύτητας ισχαιμικό εγκεφαλικό (NIHSS score κατά την εισαγωγή > 16) (2Γ). Στο μεσοδιάστημα ο ασθενής θα πρέπει να λαμβάνει ασπιρίνη.

10. Οι αλληλεπιδράσεις της νταμπιγκαντράνης, ριβαροξαμπάνης, απιξαμπάνης και εντοξαμπάνης με φάρμακα και τροφές είναι πολύ λιγότερες σε σχέση με τους ανταγωνιστές της βιταμίνης K (1Γ).

11. Σε ασθενείς υπό νταμπιγκαντράνη, ριβαροξαμπάνη απιξαμπάνη ή εντοξαμπάνη, δεν υπάρχει λόγος ελέγχου του INR και πρέπει να αποφεύγεται (1Γ).

12. Ασθενείς με ισχαιμικό (εγκατεστημένο ή παροδικό) εγκεφαλικό επεισόδιο και παροξυσμική, εμμένουσα ή χρόνια κολπική μαρμαρυγή σε έδαφος βαλβιδοπάθειας της μιτροειδούς ρευματικής αιτιολογίας πρέπει να λαμβάνουν ανταγωνιστές της βιταμίνης K (ασενοκουμαρόλη ή βαρφαρίνη) με στόχο εύρος INR 2.0-3.0 (1Γ).

13. Η αντιθρομβωτική αγωγή σε ασθενείς με κολπικό πτερυγισμό πρέπει να ακολουθεί τις ίδιες αρχές με την κολπική μαρμαρυγή (1Γ).

14. Η ηλικία του ασθενούς δεν αποτελεί αντένδειξη για την χορήγηση αντιπηκτικής αγωγής. Και οι ηλικιωμένοι ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή πρέπει να λαμβάνουν αντιπηκτική αγωγή εάν δεν υπάρχει αντένδειξη (1A).

15. Σε ασθενείς με ισχαιμικό (εγκατεστημένο ή παροδικό) εγκεφαλικό επεισόδιο και μεταλλική καρδιακή βαλβίδα πρέπει να χορηγείται ανταγωνιστής της βιταμίνης K (ασενοκουμαρόλη ή βαρφαρίνη). Οι ασθενείς πρέπει να προβαίνουν σε τακτικό έλεγχο του INR (τουλάχιστον άπαξ μηνιαίως) και τιτλοποίηση της δόσης με στόχο εύρος INR 2.5-3.5 ανάλογα με τον τύπο και τη θέση της βαλβίδας καθώς και την παρουσία προηγούμενου θρομβοεμβολικού επεισοδίου (1A).

16. Σε ασθενείς με ισχαιμικό (εγκατεστημένο ή παροδικό) εγκεφαλικό επεισόδιο και μεταλλική καρδιακή βαλβίδα, αντενδείκνυται η χορήγηση νταμπιγκαντράνης (1B).

17. Σε ασθενείς με ισχαιμικό (εγκατεστημένο ή παροδικό) εγκεφαλικό επεισόδιο και μεταλλική καρδιακή βαλβίδα δεν ενδείκνυται η χορήγηση ριβαροξαμπάνης, απιξαμπάνης ή εντοξαμπάνης (2Γ).

18. Σε ασθενείς με βιοπροσθετική καρδιακή βαλβίδα και ισχαιμικό (εγκατεστημένο ή παροδικό) εγκεφαλικό επεισόδιο το οποίο συνέβη πριν την τοποθέτηση της βαλβίδας και στους οποίους δεν υπάρχει ένδειξη αντιπηκτικής αγωγής συστήνεται η χορήγηση 100mg άπαξ ημερησίως ασπιρίνης έναντι ανταγωνιστών της βιταμίνης K (1B).

19. Σε ασθενείς με βιοπροσθετική καρδιακή βαλβίδα και ισχαιμικό (εγκατεστημένο ή παροδικό) εγκεφαλικό επεισόδιο το οποίο συνέβη μετά την τοποθέτηση της βαλβίδας και υπό αντιαιμοπεταλιακή αγωγή προτείνεται η χορήγηση ανταγωνιστών της βιταμίνης K με στόχο εύρος

INR 2-3 (2Γ).

20. Συστήνεται η χορήγηση ηπαρίνης χαμηλού μοριακού βάρους σε προφυλακτική δόση σε ασθενείς με οξύ ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο οι οποίοι δεν είναι περιπατητικοί και στους οποίους το όφελος της μείωσης του κινδύνου φλεβικής θρομβοεμβολής ξεπερνά την αύξηση του κινδύνου αιμορραγίας (1A).

21. Σε ασθενείς με ισχαιμικό (εγκατεστημένο ή παροδικό) εγκεφαλικό επεισόδιο στο πλαίσιο οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου με παρουσία τοιχωματικού θρόμβου στην αριστερά κοιλία ή ακινησία/υποκινησία του τοιχώματος της αριστεράς κοιλίας προτείνεται η χορήγηση ανταγωνιστών της βιταμίνης K για τρεις μήνες και στόχο εύρος INR 2.0-3.0 (1A). Η απόφαση για τη συχορήγηση αντιαιμοπεταλιακής αγωγής πρέπει να λαμβάνει υπόψη διάφορους παράγοντες, όπως ο τύπος του εμφράγματος του μυοκαρδίου, η τοποθέτηση στεφανιαίας ενδοπρόθεσης και ο τύπος αυτής, η ηλικία του ασθενούς και οι συννοσηρότητες (2Γ).

22. Σε ασθενείς με ισχαιμικό (εγκατεστημένο ή παροδικό) εγκεφαλικό επεισόδιο και καρδιακή ανεπάρκεια με φλεβοκομβικό ρυθμό (με κλάσμα εξώθησης $\leq 35\%$) και απουσία ένδειξης αντιπηκτικής αγωγής προτείνεται η χορήγηση αντιαιμοπεταλιακής αγωγής παρά αντιπηκτικής (2B).

23. Σε ασθενείς με κρυπτογενές ισχαιμικό (εγκατεστημένο ή παροδικό) εγκεφαλικό επεισόδιο και ανοικτό ωοειδές τρήμα και απουσία ένδειξης αντιπηκτικής αγωγής προτείνεται η χορήγηση αντιαιμοπεταλιακής αγωγής έναντι της αντιπηκτικής αγωγής (1B).

24. Σε ασθενείς με προηγούμενο ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο το οποίο υποτροπιάζει υπό αντιθρομβωτική αγωγή πρέπει να διερευνάται η αιτιολογία της υποτροπής (1Γ).

Antithrombotic treatment in patients with ischaemic stroke or transient ischaemic attack

Clinical practice recommendations from the Hellenic Stroke Organization and the Institute for the Study and Education on Thrombosis and Antithrombotic Therapy

G. Ntaios^{1,2,3}, G. Andrikopoulos^{2,4}, E. Arnaoutoglou^{2,5}, E. Vavouranakis^{2,6}, G. Gerotziapas^{2,7}, E. Koroboki^{1,8}, M. Matsagkas^{2,9}, H. Milionis^{1,2}, I. V. Papavasileiou^{1,11}, A. Plomaritoglou^{1,12}, D. Richter^{2,13}, S. Sourmelis^{2,14}, K. Spengos^{1,8}, K. Takis^{1,15}, K. Tziomalos¹⁶, A. Tselepis^{2,17}, A.I. Hatzitolios^{1,16,18}, K. Vemmos^{1,2}

1. Hellenic Stroke Organization

2. Institute for the Study and Education on Thrombosis and Antithrombotic Therapy

3. Department of Medicine, University of Thessaly, Larissa

4. Henry Dunant Hospital Center, Athens

5. Department of Anesthesiology, University of Larissa, Larissa

6. First Department of Cardiology, Hippokraton General Hospital, Medical School, National and Kapodistrian University of Athens

7. Cancer Biology and Therapeutics, Centre de Recherche Saint-Antoine, Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM) U938 and Université Pierre et Marie Curie (UPMC), Sorbonne Universities, Unité d'Explorations Fonctionnelles et Génétiques du Risque Vasculaire, Consultation Thrombose – Oncologie, Service d'Hématologie Biologique Hôpitaux Universitaires de l'Est Parisien – APHP
8. 1st Department of Neurology, School of Medicine, National and Kapodistrian University of Athens
9. Department of Vascular Surgery, University of Thessaly, Larissa
10. Department of Internal Medicine, School of Medicine, University of Ioannina, Ioannina
11. Stroke Service, Department of Neurosciences, Leeds Teaching Hospitals NHS Trust and School of Medicine, Faculty of Medicine and Health, University of Leeds, United Kingdom
12. Department of Neurology, Hygeia Hospital, Athens
13. Athens Euroclinic
14. Hygeia Hospital, Athens
15. Department of Neurology, Mediterraneo Hospital, Athens
16. 1st Propedeutic Department of Internal Medicine & Stroke Intermediate Care Unit, Medical School, AHEPA University Hospital, Aristotle University of Thessaloniki, Thessaloniki
17. School of Medicine, University of Ioannina, Ioannina
18. Internal Medicine Society of Greece

Summary

Stroke is the third cause of death and the first cause of disability in Western societies. In patients with ischaemic stroke, antithrombotic treatment reduces the risk for stroke recurrence, cardiovascular events and mortality. In the present clinical guide, the Hellenic Stroke Organization and the Institute for the Study and Education on Thrombosis and Antithrombotic Therapy summarize the available evidence on antithrombotic treatment in patients with previous ischaemic stroke or transient ischaemic attack and provide clinical practice recommendations which aim to assist stroke physicians in their clinical practice.

Εισαγωγή

Τα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια είναι η τρίτη αιτία θανάτου και η πρώτη αιτία αναπηρίας των ενηλίκων στις δυτικές κοινωνίες. Συνιστούν ένα σύνδρομο με υψηλή επίπτωση και επιπολασμό το οποίο θα εμφανίσουν περίπου 300 άτομα ετησίως ανά 100000 πληθυσμού¹. Μεταξύ των ασθενών που θα υποστούν ένα εγκεφαλικό επεισόδιο, το ένα τρίτο θα ανακτήσει την λειτουργικότητά του σε ικανοποιητικό βαθμό, το ένα τρίτο δεν θα επιβιώσει στο πρώτο έτος, ενώ το ένα τρίτο των ασθενών θα παραμείνει με σημαντικού βαθμού αναπηρία η οποία αποτελεί βαρύ φορτίο τόσο για τους ασθενείς όσο και για τους φροντιστές τους²⁻⁷. Γίνεται φανερό ότι τα εγκεφαλικά επεισόδια αποτελούν ένα μείζον πρόβλημα της δημόσιας υγείας με σημαντικές κοινωνικές και οικονομικές προεκτάσεις.

Η ιατρική κοινότητα έχει στην φαρέτρα της μια πλειάδα φαρμακευτικών παρεμβάσεων μέσω των οποίων μπορεί να τροποποιήσει επί τα βελτίω την φυσική πορεία των ασθενών με εγκεφαλικό. Μεταξύ αυτών, η αντιθρομβωτική αγωγή έχει δεσπόζουσα θέση καθώς μειώνει σημαντικά τον κίνδυνο υποτροπής του εγκεφαλικού καθώς και γενικότερα τα καρδιαγγειακά συμβάματα και την καρδιαγγειακή θνητότητα. Τα τελευταία χρόνια η ιατρική κοινότητα έχει γίνει μάρτυρας μιας ταχείας ανάπτυξης του πεδίου της αντιθρομβωτικής αγωγής με πολλές αξιόλογες μελέτες οι οποίες άλλαξαν σε μεγάλο βαθμό την κλινική πρακτική. Ωστόσο υπάρχει αρκετός χώρος για βελτίωση ιδιαίτερα όσον αφορά τον βαθμό στον οποίο τα αντιθρομβωτικά φάρμακα συνταγογραφούνται από τους ιατρούς και λαμβάνονται από τους ασθενείς, κάτι το οποίο μπορεί να επιτευχθεί με την αρτιότερη επι-

στημονική ενημέρωση των ιατρών^{8,9}.

Ο Ελληνικός Οργανισμός Εγκεφαλικών και το Ινστιτούτο Μελέτης και Εκπαίδευσης στην Θρόμβωση και την Αντιθρομβωτική Αγωγή φιλοδοξούν με το παρόν κείμενο να συνοψίσουν την υπάρχουσα γνώση σχετικά με την αντιθρομβωτική αγωγή σε ασθενείς με ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο και να προσφέρουν κλινικά προσανατολισμένες συστάσεις οι οποίες θα συνδράμουν στην συνεχιζόμενη ιατρική εκπαίδευση και θα αποτελέσουν ένα χρήσιμο εργαλείο για τους ιατρούς οι οποίοι παρακολουθούν ασθενείς με εγκεφαλικό επεισόδιο. Οι συστάσεις αυτές θα ανανεώνονται ανά διετία ή και νωρίτερα αν κριθεί απαραίτητο. Η βαθμονόμηση του επιπέδου τεκμηρίωσης και της ισχύος των συστάσεων έχει βασιστεί σε σημαντικό βαθμό στην αντίστοιχη βαθμονόμηση που χρησιμοποιείται από το American College of Chest Physicians¹⁰ και παρουσιάζεται στον παρακάτω πίνακα.

Επίπεδα τεκμηρίωσης και ισχύς των συστάσεων
Επίπεδο τεκμηρίωσης
Επίπεδο Α: Τυχαιοποιημένες μελέτες χωρίς σημαντικούς περιορισμούς ή συντριπτικά στοιχεία από μελέτες παρατήρησης.
Επίπεδο Β: Τυχαιοποιημένες μελέτες με σημαντικούς περιορισμούς ή ισχυρά στοιχεία από μελέτες παρατήρησης.
Επίπεδο Γ: Μελέτες παρατήρησης ή σειρές ασθενών ή συμφωνίες ειδικών.
Ισχύς της σύστασης
1: Η σύσταση είναι ισχυρή καθώς το όφελος της επιλογής σαφώς υπερκεράζει τον κίνδυνο (ή αντίστροφα).
2: Η σύσταση είναι αδύναμη καθώς δεν είναι ξεκάθαρο εάν το όφελος της επιλογής υπερκεράζει τον κίνδυνο.

1. Ασθενείς με ισχαιμικό (εγκετεστημένο ή παροδικό) εγκεφαλικό επεισόδιο χωρίς κολπική μαρμαρυγή ή μεταλλική βαλβίδα ή άλλη ένδειξη για αντιπηκτική αγωγή πρέπει να λαμβάνουν αντιαιμοπεταλιακή αγωγή (1A).

Σε μια μετα-ανάλυση 21 μελετών (σε ένα σύνολο 18270 ασθενών) με προηγούμενο ισχαιμικό (εγκετεστημένο ή παροδικό) εγκεφαλικό, η αντιαιμοπεταλιακή αγωγή είχε ως αποτέλεσμα 36 λιγότερα σοβαρά αγγειακά συμβάματα, 25 λιγότερα μη-θανατηφόρα εγκεφαλικά, 6 λιγότερα εμφράγματα του μυοκαρδίου και 7 λιγότερους αγγειακούς θανάτους ανά 1000 ασθενείς σε σχέση με την ομάδα ελέγχου η οποία δεν έλαβε αντιαιμοπεταλιακή αγωγή. Αυτά τα οφέλη σαφώς υπερκέρασαν τις 1-2 περισσότερες εξωκράνιες αιμορραγίες¹¹.

2. Τα αντιαιμοπεταλιακά τα οποία προτείνονται για μακροχρόνια χορήγηση σε ασθενείς με ισχαιμικό (εγκετεστημένο ή παροδικό) εγκεφαλικό επεισόδιο χωρίς κολπική μαρμαρυγή ή μεταλλική βαλβίδα ή άλλη ένδειξη για αντιπηκτική αγωγή είναι η ασπιρίνη (50-325mg άπαξ ημερησίως) (1A), η ασπιρίνη σε συνδυασμό με διπυριδαμόλη (25mg και 200mg αντίστοιχα δις ημερησίως) (1A), η κλοπιδογρέλη (75mg άπαξ ημερησίως) (1A) και η τριφλουζάλη (600mg ημερησίως) (1A).

Σε μια μετα-ανάλυση 16 μελετών στην οποία μελετήθηκε η χορήγηση ασπιρίνης στη δευτερογενή πρόληψη σε ασθενείς με προηγούμενο αγγειακό συμβάν, η παρακολούθηση για 43.000 άνθρωπο-έτη έδειξε ότι στην ομάδα της ασπιρίνης υπήρξε μείωση στα σοβαρά αγγειακά συμβάματα (6.7% έναντι 8.2% στην ομάδα ελέγχου, $p=0.0001$), στα εγκεφαλικά επεισόδια (2.08% έναντι 2.54%, $p=0.002$) και στα στεφανιαία συμβάματα (4.3% έναντι 5.3%, $p=0.0001$) χωρίς παράλληλη αύξηση των αιμορραγικών εγκεφαλικών¹¹. Η αποτελεσματικότητα της ασπιρίνης για την πρόληψη της υποτροπής του εγκεφαλικού είναι παρεμφερής στις δόσεις μεταξύ 50mg και 1500mg, αν και τα δεδομένα για δόσεις <75mg είναι περιορισμένα¹¹⁻¹³. Ωστόσο η ασφάλεια της ασπιρίνης μειώνεται όσο αυξάνεται η δόση¹⁴. Σε ασθενείς που λαμβάνουν χαμηλές δόσεις ασπιρίνης (δηλαδή έως 325 mg ημερησίως), ο ετήσιος κίνδυνος σοβαρής αιμορραγίας από το γαστρεντερικό είναι 0.4%^{14,15}.

Σε μια μετα-ανάλυση 5 τυχαιοποιημένων μελετών με 8622 ασθενείς με προηγούμενο ισχαιμικό (εγκεφαλικό ή παροδικό) εγκεφαλικό διαπιστώθηκε μια ισχυρή τάση υπέρ του συνδυασμού ασπιρίνης και διπυριδαμόλης ως προς τη μείωση του κινδύνου εγκεφαλικού επεισοδίου σε σχέση με την ασπιρίνη ως μονοθεραπεία (OR 0.77, 95%CI: 0.58-1.01) χωρίς αντίστοιχη αύξηση του κινδύνου μείζονος αιμορραγίας (OR 0.88, 95%CI: 0.66-1.17) ή ενδοκράνιας αιμορραγίας (OR 0.69, 95%CI: 0.43-1.13). Δεν παρατηρήθηκε διαφορά στη θνητότητα μεταξύ των δύο ομάδων (OR 0.96, 95% CI: 0.82-1.13)¹⁶.

Στην μελέτη CAPRIE, 19185 ασθενείς υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου (εκ των οποίων >6400 με προηγούμενο ισχαιμικό (εγκεφαλικό ή παροδικό) εγκεφαλικό επεισόδιο τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν κλοπιδογρέλη (75mg ημερησίως) ή ασπιρίνη (100mg ημερησίως) για περίπου 2 έτη. Ο κίνδυνος εμφάνισης ισχαιμικού εγκεφαλικού, εμφράγματος του μυοκαρδίου ή αγγειακού θανάτου ήταν μικρότερος στην ομάδα της κλοπιδογρέλης έναντι της ασπιρίνης (5.32% έναντι 5.83% (p=0.043) χωρίς να υπάρχουν σημαντικές διαφορές στο προφίλ ασφάλειας¹⁵.

Στην μελέτη TACIP, 2113 ασθενείς με προηγούμενο ισχαιμικό (εγκεφαλικό ή παροδικό) εγκεφαλικό τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν 600mg ημερησίως τριφλουζάλη ή ασπιρίνη 325mg ημερησίως για 30.1 μήνες. Ο κίνδυνος εμφάνισης εγκεφαλικού, εμφράγματος του μυοκαρδίου ή αγγειακού θανάτου ήταν παρόμοιος στις δύο ομάδες. Ο κίνδυνος μείζονος αιμορραγίας ήταν σχεδόν υποδιπλάσιος στην ομάδα της τριφλουζάλης έναντι της ασπιρίνης (20% έναντι 42% αντίστοιχα)¹⁷. Στην μελέτη TAPIRSS, 431 ασθενείς με προηγούμενο ισχαιμικό (εγκεφαλικό ή παροδικό) εγκεφαλικό τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν 600mg ημερησίως τριφλουζάλη ή 325mg ημερησίως ασπιρίνη για σχεδόν δύο χρόνια. Ο κίνδυνος εμφάνισης εγκεφαλικού επεισοδίου, εμφράγματος του μυοκαρδίου ή αγγειακού θανάτου ήταν παρόμοιος στις δύο ομάδες. Ο κίνδυνος αιμορραγίας ήταν υπερδιπλάσιος στην ομάδα της ασπιρίνης έναντι της τριφλουζάλης (8.3% έναντι 2.8% αντίστοιχα)¹⁸. Η μακροπρόθεσμα (>12 έτη) παρακολούθηση ασθενών των παραπάνω μελετών επιβεβαίωσε ότι η τριφλουζάλη και η ασπιρίνη έχουν παρόμοια αποτελεσματικότη-

τα, ενώ οι ασθενείς που πήραν αγωγή με τριφλουζάλη είχαν υποτριπλάσιο κίνδυνο μείζονος αιμορραγίας σε σύγκριση με την ασπιρίνη (5.5% έναντι 18.3% αντίστοιχα)¹⁹.

3. Ο συνδυασμός ασπιρίνης με κλοπιδογρέλη αντενδείκνυται για μακροχρόνια χορήγηση σε ασθενείς με προηγούμενο ισχαιμικό (εγκεφαλικό ή παροδικό) εγκεφαλικό επεισόδιο (1Α).

Η μελέτη CHARISMA τυχαιοποίησε 15603 ασθενείς υψηλού καρδιαγγειακού κινδύνου σε ασπιρίνη (75-162mg ημερησίως) σε συνδυασμό με κλοπιδογρέλη (75mg ημερησίως) ή ασπιρίνη ως μονοθεραπεία (75-162mg ημερησίως). Μετά από μια μέση παρακολούθηση 28 μηνών, η συχνότητα εμφάνισης εγκεφαλικού, εμφράγματος του μυοκαρδίου ή καρδιαγγειακού θανάτου ήταν παρόμοια στις δύο ομάδες (6.8% έναντι 7.3% αντίστοιχα, p=0.22)²⁰.

Η μελέτη MATCH τυχαιοποίησε 7599 ασθενείς με πρόσφατο ισχαιμικό (εγκεφαλικό ή παροδικό) εγκεφαλικό σε ασπιρίνη (75mg ημερησίως) σε συνδυασμό με κλοπιδογρέλη (75mg ημερησίως) ή ασπιρίνη ως μονοθεραπεία (75mg ημερησίως). Μετά από μια μέση παρακολούθηση 18 μηνών, η συχνότητα εμφάνισης εγκεφαλικού επεισοδίου, εμφράγματος του μυοκαρδίου, επανεισαγωγής στο νοσοκομείο εξαιτίας οξέος ισχαιμικού επεισοδίου ή καρδιαγγειακού θανάτου ήταν παρόμοια στις δύο ομάδες (15.7% έναντι 16.7% αντίστοιχα), ενώ οι μείζονες αιμορραγίες ήταν διπλάσιες στην ομάδα της ασπιρίνης/κλοπιδογρέλης (2.6% έναντι 1.3% αντίστοιχα)²¹.

Η μελέτη SPS3 τυχαιοποίησε 3020 ασθενείς με πρόσφατο κενοτοπιώδες εγκεφαλικό σε ασπιρίνη (325mg ημερησίως) και κλοπιδογρέλη (75mg ημερησίως) ή ασπιρίνη ως μονοθεραπεία (325mg ημερησίως). Μετά από μέση παρακολούθηση 3.4 ετών παρατηρήθηκε παρόμοιος κίνδυνος υποτροπής του εγκεφαλικού επεισοδίου (2.5% ανά έτος στην ομάδα της διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής έναντι 2.7% ανά έτος στην ομάδα της μονοθεραπείας με ασπιρίνη), ενώ ο κίνδυνος μείζονος αιμορραγίας (2.1% έναντι 1.1% ανά έτος αντίστοιχα) και η ολική θνητότητα (2.1% έναντι 1.4% ανά έτος αντίστοιχα) ήταν μεγαλύτερος στην ομάδα της διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής σε σχέση με την

ομάδα της μονοθεραπείας με ασπιρίνη²².

4. Ασθενείς με οξύ ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο πρέπει να λαμβάνουν ασπιρίνη (325mg) αμέσως μόλις αποκλειστεί η αιμορραγία εγκεφάλου (1Α). Σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε ενδοφλέβια θρομβόλυση, η αντιαιμοπεταλιακή αγωγή πρέπει να καθυστερεί 24 ώρες και να ξεκινά αφού αποκλειστεί η αιμορραγία εγκεφάλου (1Γ).

Οι μελέτες CAST και IST ήταν δύο μεγάλες τυχαιοποιημένες μελέτες οι οποίες μελέτησαν το ρόλο της ασπιρίνης στην οξεία φάση του ισχαιμικού εγκεφαλικού σε συνολικά >40000 ασθενείς. Η μετα-ανάλυση των δύο αυτών μελετών έδειξε ότι η ασπιρίνη πρόλαβε 7 υποτροπές του εγκεφαλικού ανά 1000 ασθενείς (1.6% στην ομάδα της ασπιρίνης έναντι 2.3% στην ομάδα ελέγχου, p <0.000001) και 4 θανάτους ανά 1000 ασθενείς (5.0% έναντι 5.4% αντίστοιχα, p=0.05). Στην ομάδα της ασπιρίνης παρατηρήθηκαν 2 αιμορραγικά εγκεφαλικά ή αιμορραγικές μετατροπές του αρχικού εμφράκτου ανά 1000 ασθενείς²³.

Σε όλες τις τυχαιοποιημένες μελέτες της ενδοφλέβιας θρομβόλυσης σε ασθενείς με οξύ ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο η χορήγηση ασπιρίνης ή οποιουδήποτε άλλου αντιθρομβωτικού παράγοντα επιτρεπόταν μόνο μετά από 24 ώρες από την ενδοφλέβια θρομβόλυση ώστε να περιοριστεί ο κίνδυνος αιμορραγικής μετατροπής^{24,25}.

5. Ασθενείς με παροδικό εγκεφαλικό επεισόδιο υψηλού κινδύνου (ABCD2 ≥4) ή μικρής βαρύτητας εγκεφαλικό επεισόδιο (NIHSS score κατά την εισαγωγή <4), χωρίς κολπική μαρμαρυγή ή μεταλλική βαλβίδα ή άλλη ένδειξη για αντιπηκτική αγωγή θα μπορούσαν να λάβουν διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή με ασπιρίνη και κλοπιδογρέλη για 21 ημέρες μετά το επεισόδιο (2Β). Στη συνέχεια πρέπει να συνεχίσουν να λαμβάνουν αντιαιμοπεταλιακή αγωγή όπως αυτή περιγράφεται στο εδάφιο 2.

Η μελέτη CHANCE ήταν μια διπλά τυφλή μελέτη σε 5170 ασθενείς με οξύ ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο ελαφριάς βαρύτητας (NIHSS<4) ή με οξύ παροδικό εγκεφαλικό υψηλού κινδύνου (ABCD2 ≥4) οι οποίοι τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν

ασπιρίνη σε συνδυασμό με κλοπιδογρέλη (κλοπιδογρέλη σε αρχική δόση 300mg και στη συνέχεια 75mg ημερησίως για 90 ημέρες – ασπιρίνη σε δόση 75mg ημερησίως για τις πρώτες 21 ημέρες) ή ασπιρίνη (75mg) για 90 ημέρες. Στο τέλος της τρίμηνης παρακολούθησης, εγκεφαλικό συνέβη σε 8.2% των ασθενών στην ομάδα της κλοπιδογρέλης/ασπιρίνης έναντι 11.7% στην ομάδα της ασπιρίνης (p=0.001). Το ποσοστό των μείζονων αιμορραγιών καθώς και των αιμορραγικών εγκεφαλικών ήταν παρόμοιο και στις δύο ομάδες (0.3%)²⁶. Ωστόσο πρέπει να σημειωθεί ότι η εν λόγω μελέτη διενεργήθηκε σε Κινεζικό πληθυσμό και επομένως χρειάζεται να επιβεβαιωθεί σε Ευρωπαϊκό πληθυσμό.

6. Ασθενείς με ισχαιμικό (εγκεφαλικό ή παροδικό) εγκεφαλικό επεισόδιο και παροξυσμική, εμμένουσα ή χρόνια κολπική μαρμαρυγή πρέπει να λαμβάνουν αντιπηκτική αγωγή (1Α). Η αντιαιμοπεταλιακή αγωγή σε ασθενείς με ισχαιμικό (εγκεφαλικό ή παροδικό) εγκεφαλικό επεισόδιο και παροξυσμική, εμμένουσα ή χρόνια κολπική μαρμαρυγή είναι σαφώς υποδεέστερη της αντιπηκτικής αγωγής και πρέπει να μην προτιμάται έναντι της αντιπηκτικής (1Α). Σε ασθενείς στους οποίους δεν δύναται να χορηγηθεί αντιπηκτική αγωγή, μπορεί να χορηγηθεί ασπιρίνη (1Α).

Σε μια μετα-ανάλυση 29 μελετών (28044 ασθενών) αντιθρομβωτικής αγωγής σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή μη βαλβιδικής αιτιολογίας η βαρφαρίνη μείωσε τον κίνδυνο εγκεφαλικού επεισοδίου κατά 64% ενώ η ασπιρίνη κατά 22%^{27,28}.

Ο συνδυασμός ασπιρίνης/κλοπιδογρέλης σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή εξετάστηκε σε δύο μεγάλες τυχαιοποιημένες μελέτες, την ACTIVE W και την ACTIVE A. Στην ACTIVE W, τυχαιοποιήθηκαν 6706 ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή σε αγωγή με ασπιρίνη (75-100mg ημερησίως) και κλοπιδογρέλη (75mg ημερησίως) ή βαρφαρίνη (στόχος εύρος INR 2.0-3.0). Η μελέτη διεκόπη πρόωρα μετά από 1.3 έτη, καθώς διαπιστώθηκαν λιγότερα καρδιαγγειακά συμβλήματα στην ομάδα της βαρφαρίνης (3.9% έναντι 5.6), ενώ παράλληλα υπήρχε μια τάση για λιγότερες αιμορραγίες στην ομάδα της βαρφαρίνης²⁹.

Στην μελέτη ACTIVE A τυχαιοποιήθηκαν 7554

ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή σε αγωγή με συνδυασμό ασπιρίνης (75-100mg ημερησίως) και κλοπιδογρέλης (75mg ημερησίως) ή σε ασπιρίνη ως μονοθεραπεία (75-100mg ημερησίως). Μετά από παρακολούθηση 3.6 ετών, οι ασθενείς υπό ασπιρίνη/κλοπιδογρέλη εμφάνισαν λιγότερα καρδιαγγειακά συμβάματα (6.8% έναντι 7.8% αντίστοιχα), λιγότερα εγκεφαλικά επεισόδια (2.4% έναντι 3.3% αντίστοιχα), αλλά περισσότερες μείζονες αιμορραγίες (2.0% έναντι 1.3% αντίστοιχα)³⁰.

7. Οι επιλογές αντιπηκτικής αγωγής σε ασθενείς με ισχαιμικό (εγκατεστημένο ή παροδικό) εγκεφαλικό επεισόδιο και παροξυσμική, εμμένουσα ή χρόνια κολπική μαρμαρυγή μη βαλβιδικής αιτιολογίας είναι οι ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ (ασενοκουμαρόλη ή βαρφαρίνη) (1A), οι άμεσοι ανταγωνιστές της θρομβίνης (νταμπιγαντράνη) (1A) και οι αναστολείς του παράγοντα Χα (ριβαροξαμπάνη, απιξαμπάνη ή εντοξαμπάνη) (1A).

- Ασθενείς υπό ανταγωνιστή της βιταμίνης Κ (ασενοκουμαρόλη ή βαρφαρίνη) πρέπει να προβαίνουν σε τακτικό έλεγχο του INR (τουλάχιστον άπαξ μηνιαίως) και τιτλοποίηση της δόσης με στόχο εύρος INR 2.0-3.0 με προσοχή στις αλληλεπιδράσεις με τρόφιμα και φάρμακα (1A).

- Η συνιστώμενη δόση για την νταμπιγαντράνη είναι 150 mg δις ημερησίως. Σε ασθενείς με ηλικία ≥ 80 έτη ή με συγχρόνηση βεραπαμίλης, η συνιστώμενη δόση είναι 110mg δις ημερησίως (1A).

- Η συνιστώμενη δόση για την ριβαροξαμπάνη είναι 20mg άπαξ ημερησίως. Σε ασθενείς με μετρίου βαθμού έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας (eGFR: 15-50ml/min), η συνιστώμενη δόση είναι 15mg άπαξ ημερησίως με το μεσημεριανό γεύμα (1A).

- Η συνιστώμενη δόση για την απιξαμπάνη είναι 5mg δις ημερησίως. Σε ασθενείς με τουλάχιστον δύο από τους παρακάτω τρεις παράγοντες (ηλικία ≥ 80 έτη, σωματικό βάρος ≤ 60 kg ή κρεατινίνη ορού ≥ 1.5 mg/dl), η συνιστώμενη δόση είναι 2.5mg δις ημερησίως (1A).

- Η συνιστώμενη δόση για την εντοξαμπάνη είναι 60mg άπαξ ημερησίως. Σε ασθενείς με έναν από τους παρακάτω παράγοντες [μετρίου βαθμού έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας (eGFR: 15-50ml/min), σωματικό βάρος ≤ 60 kg, συγχρόνηση κυ-

κλοσπορίνης, δρονεδρόνης, ερυθρομυκίνης ή κετοκοναζόλης), η συνιστώμενη δόση είναι 30mg άπαξ ημερησίως (1A).

Σε μια μετα-ανάλυση 29 μελετών (28044 ασθενών) με τη χρήση αντιθρομβωτικής αγωγής σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή μη βαλβιδικής αιτιολογίας η βαρφαρίνη μείωσε τον κίνδυνο εγκεφαλικού κατά 64% ενώ η ασπιρίνη κατά 22% έναντι της ομάδας ελέγχου^{27,28}.

Στην μελέτη RE-LY, η νταμπιγαντράνη στην δόση των 150mg δις ημερησίως συσχετίστηκε με μικρότερο αριθμό εγκεφαλικών ή συστηματικών εμβολών έναντι της βαρφαρίνης και παρόμοιο αριθμό μείζονων αιμορραγιών: 18113 ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή μη βαλβιδικής αιτιολογίας και έναν ακόμη παράγοντα κινδύνου τυχαίοι έλαβαν νταμπιγαντράνη (σε δόση 150mg ή 110mg δις ημερησίως) ή βαρφαρίνη με στόχο εύρος INR 2.0-3.0. Μετά από 2.0 έτη, ο κίνδυνος εμφάνισης ισχαιμικού ή αιμορραγικού εγκεφαλικού ή συστηματικής εμβολής ήταν 1.11% ανά έτος στην ομάδα της νταμπιγαντράνης (150mg) έναντι 1.69% στην ομάδα της βαρφαρίνης (hazard-ratio 0.66, 95%CI 0.53-0.82). Ο κίνδυνος μείζονος αιμορραγίας ήταν 3.11% ανά έτος στην ομάδα της νταμπιγαντράνης (150mg) έναντι 3.36% στην ομάδα της βαρφαρίνης (hazard-ratio 0.93, 95%CI 0.81-1.07). Η θνητότητα ήταν 3.64% ανά έτος στην ομάδα της νταμπιγαντράνης (150mg) έναντι 4.13% στην ομάδα της βαρφαρίνης (hazard-ratio 0.88, 95%CI 0.77-1.00). Ο κίνδυνος αιμορραγικού εγκεφαλικού ήταν 0.10% ανά έτος στην ομάδα της νταμπιγαντράνης (150mg) έναντι 0.38% στην ομάδα της βαρφαρίνης (hazard-ratio 0.26, 95%CI 0.14-0.49)³¹. Τα αποτελέσματα ήταν παρόμοια στην υπο-ομάδα των ασθενών με προηγούμενο ισχαιμικό (εγκατεστημένο ή παροδικό) εγκεφαλικό επεισόδιο^{32,33}.

Στην μελέτη ROCKET-AF, η ριβαροξαμπάνη στην δόση των 20mg άπαξ ημερησίως ήταν μικρότερη της βαρφαρίνης στην μείωση του εγκεφαλικού ή συστηματικής εμβολής με παρόμοιο αριθμό μείζονων αιμορραγιών και μικρότερο αριθμό ενδοκράνιων και θανατηφόρων αιμορραγιών: 14264 ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή μη βαλβιδικής αιτιολογίας και αυξημένο κίνδυνο εγκεφαλικού (εκ των οποίων 52% με προηγούμενο ισχαιμικό εγκατεστημένο ή παροδικό εγκεφαλικό επεισόδιο) τυχαίοι έλαβαν ριβαροξαμπάνη

νη σε δόση 20mg άπαξ ημερησίως (ή 15mg άπαξ ημερησίως σε ασθενείς με μετρίου βαθμού έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας, δηλαδή eGFR: 15-50ml/min) ή βαρφαρίνη με στόχο εύρος INR 2.0-3.0. Μετά από 2.0 έτη, ο κίνδυνος εμφάνισης ισχαιμικού ή αιμορραγικού εγκεφαλικού ή συστηματικής εμβολής ήταν 2.1% ανά έτος στην ομάδα της ριβαροξαμπάνης έναντι 2.4% στην ομάδα της βαρφαρίνης (hazard-ratio 0.88, 95%CI 0.74-1.03). Ο κίνδυνος μείζονος αιμορραγίας ήταν 3.6% ανά έτος στην ομάδα της ριβαροξαμπάνης έναντι 3.4% στην ομάδα της βαρφαρίνης (hazard-ratio 1.04, 95%CI 0.90-1.20). Η θνητότητα ήταν 4.5% ανά έτος στην ομάδα της ριβαροξαμπάνης έναντι 4.9% στην ομάδα της βαρφαρίνης (hazard-ratio 0.92, 95%CI 0.82-1.03). Ο κίνδυνος ενδοκράνιας αιμορραγίας ήταν 0.5% ανά έτος στην ομάδα της ριβαροξαμπάνης έναντι 0.7% στην ομάδα της βαρφαρίνης (hazard-ratio 0.67, 95%CI 0.47-0.93)³⁴. Τα αποτελέσματα ήταν παρόμοια στην υπο-ομάδα των ασθενών με προηγούμενο ισχαιμικό (εγκατεστημένο ή παροδικό) εγκεφαλικό επεισόδιο³⁵.

Στη μελέτη ARISTOTLES, η απιξαμπάνη ήταν ανώτερη της βαρφαρίνης στην μείωση του εγκεφαλικού επεισοδίου ή της συστηματικής εμβολής, προκάλεσε λιγότερες αιμορραγίες και συσχετίστηκε με μικρότερη θνητότητα έναντι της βαρφαρίνης: 18201 ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή μη βαλβιδικής αιτιολογίας και έναν επιπλέον παράγοντα κινδύνου τυχαίοι έλαβαν απιξαμπάνη σε δόση 5mg δις ημερησίως ή βαρφαρίνη με στόχο εύρος INR 2.0-3.0. Σε ασθενείς με τουλάχιστον δύο από τους παρακάτω τρεις παράγοντες (ηλικία ≥ 80 έτη, σωματικό βάρος ≤ 60 kg ή κρεατινίνη ορού ≥ 1.5 mg/dl), η χορηγούμενη δόση απιξαμπάνης ήταν η υποδιπλάσια. Μετά από 1.8 έτη, ο κίνδυνος εμφάνισης ισχαιμικού ή αιμορραγικού εγκεφαλικού ή συστηματικής εμβολής ήταν 1.27% ανά έτος στην ομάδα της απιξαμπάνης έναντι 1.60% στην ομάδα της βαρφαρίνης (hazard-ratio 0.79, 95%CI 0.66-0.95). Ο κίνδυνος μείζονος αιμορραγίας ήταν 2.13% ανά έτος στην ομάδα της απιξαμπάνης έναντι 3.09% στην ομάδα της βαρφαρίνης (hazard-ratio 0.69, 95%CI 0.60-0.80). Η θνητότητα ήταν 3.52% ανά έτος στην ομάδα της απιξαμπάνης έναντι 3.94% στην ομάδα της βαρφαρίνης (hazard-ratio 0.89, 95%CI 0.80-0.99). Ο κίνδυνος αιμορραγικού εγκεφαλικού ήταν 0.24% ανά έτος

στην ομάδα της απιξαμπάνης έναντι 0.47% στην ομάδα της βαρφαρίνης (hazard-ratio 0.51, 95%CI 0.35-0.75)³⁶. Τα αποτελέσματα ήταν παρόμοια στην υπο-ομάδα των ασθενών με προηγούμενο ισχαιμικό (εγκατεστημένο ή παροδικό) εγκεφαλικό επεισόδιο³⁷.

Στην μελέτη ENGAGE-AF, η εντοξαμπάνη ήταν μικρότερη της βαρφαρίνης στην μείωση του εγκεφαλικού ή της συστηματικής εμβολής, και συσχετίστηκε με λιγότερες αιμορραγίες και λιγότερους καρδιαγγειακούς θανάτους. Συγκεκριμένα, 21105 ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή μη βαλβιδικής αιτιολογίας τυχαίοι έλαβαν εντοξαμπάνη (σε δόση 60mg ή 30mg άπαξ ημερησίως) ή βαρφαρίνη με στόχο εύρος INR 2.0-3.0. Σε ασθενείς με μετρίου βαθμού έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας (eGFR: 15-50ml/min) ή σωματικό βάρος ≤ 60 kg ή συγχρόνηση κυκλοσπορίνης, δρονεδρόνης, ερυθρομυκίνης, ή κετοκοναζόλης, η χορηγούμενη δόση εντοξαμπάνης ήταν η υποδιπλάσια. Μετά από 2.8 έτη, ο κίνδυνος εμφάνισης ισχαιμικού ή αιμορραγικού εγκεφαλικού ή συστηματικής εμβολής ήταν 1.18% ανά έτος στην ομάδα της εντοξαμπάνης (60mg) έναντι 1.50% στην ομάδα της βαρφαρίνης (hazard-ratio 0.79, 95%CI 0.63-0.99). Ο κίνδυνος μείζονος αιμορραγίας ήταν 2.75% ανά έτος στην ομάδα της εντοξαμπάνης (60mg) έναντι 3.43% στην ομάδα της βαρφαρίνης (hazard-ratio 0.80, 95%CI 0.71-0.91). Η καρδιαγγειακή θνητότητα ήταν 2.74% ανά έτος στην ομάδα της εντοξαμπάνης έναντι 3.17% στην ομάδα της βαρφαρίνης (hazard-ratio 0.86, 95%CI 0.77-0.97)³⁸. Τα αποτελέσματα ήταν παρόμοια στην υπο-ομάδα των ασθενών με προηγούμενο ισχαιμικό (εγκατεστημένο ή παροδικό) εγκεφαλικό επεισόδιο³⁵.

8. Ο κίνδυνος ενδοκράνιας αιμορραγίας σε ασθενείς με ισχαιμικό (εγκατεστημένο ή παροδικό) εγκεφαλικό επεισόδιο και παροξυσμική, εμμένουσα ή χρόνια κολπική μαρμαρυγή μη βαλβιδικής αιτιολογίας υπό νταμπιγαντράνη, ριβαροξαμπάνη απιξαμπάνη ή εντοξαμπάνη είναι πολύ μικρότερος (σχεδόν υποδιπλάσιος) σε σχέση με τους ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ (1A).

Σε μετα-ανάλυση των παραπάνω μελετών, ο κίνδυνος ενδοκράνιας αιμορραγίας στους ασθενείς

οι οποίοι τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν νταμπιγκαντράνη, ριβαροξαμπάνη απιξαμπάνη ή εντοξαμπάνη ήταν σημαντικά πολύ μικρότερος σε σχέση με τον κίνδυνο στην ομάδα της βαρφαρίνης. Η μείωση του σχετικού κινδύνου ήταν 46.1%, η μείωση του απόλυτου κινδύνου ήταν 0.88% και ο αριθμός των ασθενών που χρειάστηκε να αντιμετωπιστούν με νταμπιγκαντράνη, ριβαροξαμπάνη απιξαμπάνη ή εντοξαμπάνη για να προληφθεί ένα αιμορραγικό εγκεφαλικό (NNT) ήταν 11339.

9. Σε ασθενείς με οξύ ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο και ένδειξη αντιπηκτικής αγωγής, η έναρξη της αντιπηκτικής αγωγής πρέπει να καθυστερεί για κάποιο χρονικό διάστημα ώστε να μειωθεί ο κίνδυνος αιμορραγικής μετατροπής του εγκεφαλικού εμφράκτου. Ο προτεινόμενος χρόνος έναρξης της αντιπηκτικής αγωγής είναι την 1η ημέρα σε ασθενείς με παροδικό ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο, την 3η ημέρα σε ασθενείς με μικρής βαρύτητας ισχαιμικό εγκεφαλικό (NIHSS score κατά την εισαγωγή <8), την 6η ημέρα σε ασθενείς με μέτριας βαρύτητας ισχαιμικό εγκεφαλικό (NIHSS score κατά την εισαγωγή 8-16) και την 12η ημέρα σε ασθενείς με υψηλής βαρύτητας ισχαιμικό εγκεφαλικό (NIHSS score κατά την εισαγωγή >16) (2Γ). Στο μεσοδιάστημα ο ασθενής θα πρέπει να λαμβάνει ασπιρίνη.

Δεν υπάρχουν δεδομένα από τυχαιοποιημένες μελέτες ή αξιόπιστες αναδρομικές μελέτες που να κατευθύνουν ικανοποιητικά την κλινική απόφαση για το βέλτιστο χρονικό σημείο έναρξης της αντιπηκτικής αγωγής μετά από ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο. Η European Heart Rhythm Association έχει προτείνει τον κανόνα 1-3-6-12, όπως αυτός περιγράφηκε παραπάνω⁴⁰.

10. Οι αλληλεπιδράσεις της νταμπιγκαντράνης, ριβαροξαμπάνης, απιξαμπάνης και εντοξαμπάνης με φάρμακα και τροφές είναι πολύ λιγότερες σε σχέση με τους ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ (1Γ).

Στα φάρμακα τα οποία αλληλεπιδρούν με τους ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ περιλαμβάνονται τα εξής: Abciximab, Acetaminophen, Alcohol, Allopurinol, Aminodarone, Aminoglutethimide,

Amobarbital, Anabolic steroids, Aspirin, Azathioprine, Butabarbital, Butalbital, Carbamazepine, Cefoperazone, Cefotetan, Cefoxitin, Ceftriaxone, Chenodiol, Chloral hydrate, Chloramphenicol, Chlorpropamide, Chlorthalidone, Cholestyramine, Cimetidine, Ciprofloxacin, Clarithromycin, Clofibrate, Ibuprofen, Fosamide, Indomethacin, Influenza virus vaccine, Itraconazole, Ketoprofen, Ketorolac, Levamisol, Levothyroxine, Liothyronine, Lovastatin, Mefenamic, Meprobamate, Methimazole, Methylodopa, Methylphenidate, Methylsalicylate, Miconazole, Metronidazole, Miconazole, Moricizine HCl, Nafcillin, Nalidixic acid, Naproxen, Neomycin, Norfloxacin, Ofloxacin, Olsalazine, Omeprazole, Oxaprozin, Oxymetholone, Paraldehyde, Paroxetine, Penicillin G, Pentobarbital, Pentoxifylline, Phenobarbital, Phenylbutazone, Phenytoin, Piperacillin, Piroxicam, Prednisone, Primidone, Propafenone, Propoxyphene, Propranolol, Propylthiouracil, Phytonadione, Quinidine, Quinine, Ranitidine, Rifampin, Secobarbital, Sertaline, Simvastatin, Spironolactone, Stanozolol, Streptokinase, Sucralfate, Sulfamethizole, Sulfamethoxazole, Sulfapyridazine, Sulfapyridazine, Sulfisoxazole, Sulindac, Tamoxifen, Tetracycline, Thyroid hormone, Ticacillin, Ticlopidine, t-PA, Tolbutamide, Trazodone, Trimethoprim-sulfamethoxazole, Urokinase, Valproate, Vitamin C, Vitamin E.

Τροφές με τις οποίες αλληλεπιδρούν οι αναστολείς της βιταμίνης Κ είναι το λάχανο, κουνουπίδι, μπρόκολο, λαχανάκια Βρυξελών, κάστανα, καρότο, σοκολάτα, γλυκοπατάτες, αμύγδαλα, μαρούλι, σπανάκι, μπύρα.

Στα φάρμακα τα οποία αλληλεπιδρούν με ένα ή περισσότερα εκ των νταμπιγκαντράνη, ριβαροξαμπάνη, απιξαμπάνη ή εντοξαμπάνη περιλαμβάνονται η αμιωδαρόνη, διγοξίνη, διλτιαζέμη, δρονεδρόνη, κινιδίνη, βεραπαμίλη, ατορβαστατίνη, κλαριθρομυκίνη, ερυθρομυκίνη, ριφαμπικίνη, αναστολείς της πρωτεάσης, φλουκοναζόλη, ιτρακοναζόλη, κετοκοναζόλη, ποζακοναζόλη, βορικοναζόλη, κυκλοσπορίνη, παροξεν, Η2 αναστολείς, αναστολείς αντλίας πρωτονίων, καρβαμαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη, φαινοτοϊνη.

11. Σε ασθενείς υπό νταμπιγκαντράνη, ριβαροξαμπάνη απιξαμπάνη ή εντοξαμπάνη, δεν υπάρχει λόγος ελέγχου του INR και πρέπει να

αποφεύγεται (1Γ).

Η νταμπιγκαντράνη και οι τρεις αναστολείς του παράγοντα Χα (ριβαροξαμπάνη απιξαμπάνη, εντοξαμπάνη) έχουν διαφορετική επίδραση στον χρόνο προθρομβίνης και μερικής θρομβοπλαστίνης όταν βρίσκονται σε "θεραπευτικές συγκεντρώσεις". Επίλεον, η ευαισθησία των αντιδραστηρίων για την μέτρηση του χρόνου προθρομβίνης (PT) σε ασθενείς που βρίσκονται σε θεραπεία με άμεσους αναστολείς του παράγοντα Χα ποικίλει σημαντικά και δεν επιτρέπει την αξιόπιστη εξαγωγή συμπερασμάτων σχετικά με την ένταση της αντιπηκτικής δράσης. Μάλιστα, η μετατροπή του PT σε INR αυξάνει περαιτέρω την διακύμανση της ευαισθησίας. Επίσης, το PT είναι μη ειδικό και μπορεί να επηρεαστεί από πολλούς άλλους παράγοντες⁴¹.

Επομένως, δεν επιτρέπει την αξιόπιστη εξαγωγή συμπερασμάτων σχετικά με την ένταση της αντιπηκτικής δράσης⁴¹.

12. Ασθενείς με ισχαιμικό (εγκατεστημένο ή παροδικό) εγκεφαλικό επεισόδιο και παροξυσμική, εμμένουσα ή χρόνια κολπική μαρμαρυγή σε έδαφος βαλβιδοπάθειας της μιτροειδούς ρευματικής αιτιολογίας πρέπει να λαμβάνουν ανταγωνιστές της βιταμίνης Κ (ασενοκουμαρόλη ή βαρφαρίνη) με στόχο εύρος INR 2.0-3.0 (1Γ).

Ο κίνδυνος υποτροπής ενός εγκεφαλικού επεισοδίου σε ασθενείς με βαλβιδοπάθεια της μιτροειδούς ρευματικής αιτιολογίας χωρίς αντιπηκτική αγωγή είναι υψηλός^{42,43}. Αν και δεν έχουν γίνει αξιόπιστες κλινικές δοκιμές για τη χορήγηση αντιπηκτικής αγωγής στη συγκεκριμένη ομάδα ασθενών, υπάρχει ευρεία συμφωνία σχετικά με το όφελος της αντιπηκτικής αγωγής όταν η βαλβιδική νόσος επιπλέκεται με κολπική μαρμαρυγή, θρομβοεμβολικό επεισόδιο ή θρόμβο στον αριστερό κόλπο^{44,45}.

13. Η αντιθρομβωτική αγωγή σε ασθενείς με κολπικό πτερυγισμό πρέπει να ακολουθεί τις ίδιες αρχές με την κολπική μαρμαρυγή (1Γ).

Δεν υπάρχουν δεδομένα από τυχαιοποιημένες μελέτες σχετικά με την αποτελεσματικότητα και ασφάλεια της αντιθρομβωτικής αγωγής σε ασθενείς με κολπικό πτερυγισμό. Ωστόσο, ο κίνδυνος εγκεφαλικού επεισοδίου (risk ratio 1.4, 95%CI: 1.35-1.46) και θανάτου (hazard-ratio 1.9, 95%CI

1.2-3.1) σε ασθενείς με κολπικό πτερυγισμό είναι σημαντικός⁴⁶. Επίσης, πολλοί από τους ασθενείς με κολπικό πτερυγισμό θα εμφανίσουν κολπική μαρμαρυγή⁴⁷⁻⁴⁹.

14. Η ηλικία του ασθενούς δεν αποτελεί αντένδειξη για την χορήγηση αντιπηκτικής αγωγής. Και οι ηλικιωμένοι ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή πρέπει να λαμβάνουν αντιπηκτική αγωγή εάν δεν υπάρχει αντένδειξη (1Α).

Στην μελέτη BAFTA, 973 ασθενείς με ηλικία ≥75 έτη και κολπική μαρμαρυγή τυχαιοποιήθηκαν σε αγωγή με ασπιρίνη 75mg άπαξ ημερησίως ή βαρφαρίνη (με στόχο εύρος INR 2.0-3.0) και παρακολούθηθηκαν για 2.7 έτη. Ο κίνδυνος εγκεφαλικού/συστημικής εμβολής ήταν 1.8% ανά έτος στην ομάδα της βαρφαρίνης και 3.8% στην ομάδα της ασπιρίνης (hazard-ratio 0.48, 95%CI: 0.28-0.80) χωρίς σημαντική διαφορά στον κίνδυνο μείζονος αιμορραγίας (1.9% έναντι 2.2% αντίστοιχα)⁵⁰.

Σε μια μετα-ανάλυση 10 μελετών που αφορούσε τη χορήγηση νταμπιγκαντράνης, ριβαροξαμπάνης και απιξαμπάνης και η οποία εξέτασε την υποομάδα των ηλικιωμένων ασθενών (≥75έτη) διαπιστώθηκε ότι σε 25031 ηλικιωμένους ασθενείς ο κίνδυνος μείζονος αιμορραγίας ήταν παρόμοιος μεταξύ των ασθενών που έλαβαν ένα από τα παραπάνω φάρμακα σε σχέση με την ομάδα ελέγχου, ενώ ο κίνδυνος εγκεφαλικού ή συστηματικής εμβολής ήταν μικρότερος⁵¹.

Ανάλογα ήταν τα αποτελέσματα και στην μελέτη ENGAGE-AF, όπου οι ηλικιωμένοι (≥75έτη) ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή που έλαβαν εντοξαμπάνη εμφάνισαν παρόμοιο αριθμό εγκεφαλικών ή συστηματικών εμβολών (hazard-ratio 0.83, 95%CI 0.66-1.04), αλλά μικρότερο αριθμό μείζονων αιμορραγιών σε σχέση με την βαρφαρίνη (hazard-ratio 0.83, 95%CI 0.70-0.99)⁵².

15. Σε ασθενείς με ισχαιμικό (εγκατεστημένο ή παροδικό) εγκεφαλικό επεισόδιο και μεταλλική καρδιακή βαλβίδα πρέπει να χορηγείται ανταγωνιστής της βιταμίνης Κ (ασενοκουμαρόλη ή βαρφαρίνη). Οι ασθενείς πρέπει να προβαίνουν σε τακτικό έλεγχο του INR (τουλάχιστον άπαξ μηνιαίως) και τιτλοποίηση της δόσης με στόχο εύρος INR 2.5-3.5 ανάλογα με τον τύπο και τη θέση της βαλβίδας καθώς

και την παρουσία προηγούμενου θρομβοεμβολικού επεισοδίου (1A).

Σε μια μετα-ανάλυση 46 μελετών που συμπεριέλαβε 13,088 ασθενείς με μηχανική καρδιακή βαλβίδα και διάρκεια παρακολούθησης 53,647ανθρωπο-έτη διαπιστώθηκε ότι ο κίνδυνος μείζονος εμβολής ήταν 4 επεισόδια ανά 100 ανθρωπο-έτη επί απουσίας αντιθρομβωτικής αγωγής, 2.2 επεισόδια ανά 100 ανθρωπο-έτη υπό αντιαιμοπεταλιακή αγωγή και 1 επεισόδιο ανά 100 ανθρωπο-έτη υπό αναστολείς της βιταμίνης K53.

16. Σε ασθενείς με ισχαιμικό (εγκεφαλοεπιδερμικό) εγκεφαλικό επεισόδιο και μεταλλική καρδιακή βαλβίδα, αντενδείκνυται η χορήγηση νταμπιγκαντράνης (1B).

Στην μελέτη RE-ALIGN, 252 ασθενείς με μηχανική καρδιακή βαλβίδα τυχαιοποιήθηκαν σε νταμπιγκαντράνη ή βαρφαρίνη. Η μελέτη διεκόπη πρόωρα εξαιτίας της αύξησης των θρομβοεμβολικών και αιμορραγικών συμβαμάτων στην ομάδα της νταμπιγκαντράνης. Συγκεκριμένα, ισχαιμικό εγκεφαλικό συνέβη στο 5% των ασθενών υπό νταμπιγκαντράνη έναντι κανενός υπό βαρφαρίνη. Μείζων αιμορραγία συνέβη στο 4% των ασθενών υπό νταμπιγκαντράνη και στο 2% των ασθενών υπό βαρφαρίνη, αντίστοιχα. Όλες οι περιπτώσεις μείζονος αιμορραγίας αφορούσαν αιμοπερικάρδιο⁵⁴.

17. Σε ασθενείς με ισχαιμικό (εγκεφαλοεπιδερμικό) εγκεφαλικό επεισόδιο και μεταλλική καρδιακή βαλβίδα δεν ενδείκνυται η χορήγηση ριβαροξαμπάνης, απιξαμπάνης ή εντοξαμπάνης (2Γ).

Δεν υπάρχουν αξιόπιστες τυχαιοποιημένες μελέτες στις οποίες να μελετήθηκε η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της ριβαροξαμπάνης, απιξαμπάνης ή εντοξαμπάνης σε ασθενείς με ισχαιμικό (εγκεφαλοεπιδερμικό) εγκεφαλικό επεισόδιο και μεταλλική καρδιακή βαλβίδα. Στις τυχαιοποιημένες μελέτες της νταμπιγκαντράνης, ριβαροξαμπάνης, απιξαμπάνης και εντοξαμπάνης σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή, η παρουσία προσθετικών βαλβίδων αποτελούσε κριτήριο αποκλεισμού^{31, 34, 36, 38}.

18. Σε ασθενείς με βιοπροσθετική καρδιακή βαλβίδα και ισχαιμικό (εγκεφαλοεπιδερμικό) εγκεφαλικό επεισόδιο το οποίο συνέβη πριν την τοποθέτηση της βαλβίδας και στους οποίους δεν υπάρχει ένδειξη αντιπηκτικής αγωγής συστήνεται η χορήγηση 100mg άπαξ ημερησίως ασπιρίνης έναντι ανταγωνιστών της βιταμίνης K (1B).

Σε συστηματική ανασκόπηση μελετών αντιθρομβωτικής αγωγής σε ασθενείς με βιοπροσθετική καρδιακή βαλβίδα διαπιστώθηκε ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου είναι καλύτερη σε ασθενείς υπό ασπιρίνη έναντι ανταγωνιστών της βιταμίνης K⁵⁵.

Σε συστηματική ανασκόπηση μελετών αντιθρομβωτικής αγωγής σε ασθενείς με βιοπροσθετική καρδιακή βαλβίδα διαπιστώθηκε ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου είναι καλύτερη σε ασθενείς υπό ασπιρίνη έναντι ανταγωνιστών της βιταμίνης K⁵⁵.

19. Σε ασθενείς με βιοπροσθετική καρδιακή βαλβίδα και ισχαιμικό (εγκεφαλοεπιδερμικό) εγκεφαλικό επεισόδιο το οποίο συνέβη μετά την τοποθέτηση της βαλβίδας και υπό αντιαιμοπεταλιακή αγωγή προτείνεται η χορήγηση ανταγωνιστών της βιταμίνης K με στόχο εύρος INR 2-3 (2Γ).

Ο κίνδυνος υποτροπής εγκεφαλικού επεισοδίου σε ασθενείς με βιοπροσθετική βαλβίδα και θρομβοεμβολικό εγκεφαλικό επεισόδιο είναι υψηλός. Αν και τα σχετικά δεδομένα είναι ιδιαίτερα περιορισμένα, σε ασθενείς με βιοπροσθετική βαλβίδα και θρομβοεμβολικό εγκεφαλικό υπό αντιαιμοπεταλιακή αγωγή θα μπορούσε να προτιμηθεί η χορήγηση ανταγωνιστών της βιταμίνης K με στόχο εύρος INR: 2-3.

20. Συστήνεται η χορήγηση ηπαρίνης χαμηλού μοριακού βάρους σε προφυλακτική δόση σε ασθενείς με οξύ ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο οι οποίοι δεν είναι περιπατητικοί και στους οποίους το όφελος της μείωσης του κινδύνου φλεβικής θρομβοεμβολής ξεπερνά την αύξηση του κινδύνου αιμορραγίας (1A).

Σε μια πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση και μετα-ανάλυση διαπιστώθηκε ότι η προφυλακτική αντιπηκτική αγωγή μείωσε τον κίνδυνο συμπτωματικής πνευμονικής εμβολής (odds-ratio 0.69, 95%CI: 0.49-0.98) και εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης (odds-ratio 0.21, 95%CI: 0.15-0.29), αυξάνοντας ωστόσο τον κίνδυνο της ενδοκράνιας (odds-ratio 1.68, 95%CI: 1.11-2.55) και της εξωκράνιας (odds-ratio 1.65, 95%CI: 1.00-2.75) αιμορραγίας⁵⁶. Στην ίδια μετα-ανάλυση διαπιστώθηκε ότι η χρήση ηπαρίνης χαμηλού μοριακού βάρους έναντι της κλασικής ηπαρίνης μείωσε σημα-

ντικά τον κίνδυνο εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης (odds-ratio 0.55, 95%CI: 0.44-0.70), ενώ αύξησε τον κίνδυνο μείζονος εξωκράνιας αιμορραγίας (odds-ratio 3.79, 95%CI: 1.30-11.03). Τα παραπάνω δεδομένα συνεκτιμούνται μαζί με την μεγαλύτερη ευκολία χορήγησης της ηπαρίνης χαμηλού μοριακού βάρους σε σύγκριση με την κλασική ηπαρίνη (μόνο μία υποδόρια ένεση ημερησίως), την αντίστοιχη μικρότερου βαθμού δυσφορία του ασθενούς, το μικρότερο κόστος νοσηλείας, αλλά το μεγαλύτερο φαρμακευτικό κόστος και τους κινδύνους χορήγησης σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια⁵⁶. Για λεπτομερείς συστάσεις σχετικά με την πρόληψη της φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου, παραπέμπουμε στο θεραπευτικό πρωτόκολλο του Ελληνικού Οργανισμού Φαρμάκων για την πρόληψη και θεραπεία της φλεβικής θρομβοεμβολικής νόσου⁵⁷.

21. Σε ασθενείς με ισχαιμικό (εγκεφαλοεπιδερμικό) εγκεφαλικό επεισόδιο στο πλαίσιο οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου με παρουσία τοιχωματικού θρόμβου στην αριστερά κοιλία ή ακινησία/υποκινησία του τοιχώματος της αριστεράς κοιλίας προτείνεται η χορήγηση ανταγωνιστών της βιταμίνης K για τρεις μήνες και στόχο εύρος INR 2.0-3.0 (1A). Η απόφαση για τη συγχορήγηση αντιαιμοπεταλιακής αγωγής πρέπει να λαμβάνει υπόψη διάφορους παράγοντες, όπως ο τύπος του εμφράγματος του μυοκαρδίου, η τοποθέτηση στεφανιαίας ενδοπρόθεσης και ο τύπος αυτής, η ηλικία του ασθενούς και οι συννοσηρότητες (2Γ).

Πρόσφατες μελέτες έδειξαν ότι στο 15% των ασθενών με πρόσθιο έμφραγμα του μυοκαρδίου διαπιστώνεται τοιχωματικός θρόμβος στην αριστερά κοιλία. Χωρίς αντιπηκτική αγωγή, ο κίνδυνος εμβολής εντός των τριών πρώτων μηνών είναι 10-20%^{58, 59}. Σε μια τυχαιοποιημένη μελέτη, 3630 ασθενείς με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν αγωγή με βαρφαρίνη, ασπιρίνη ή το συνδυασμό τους για 4 έτη. Το τελικό σημείο του θανάτου, υποτροπής του εμφράγματος ή θρομβοεμβολικού εγκεφαλικού παρατηρήθηκε στο 16.7% στην ομάδα της βαρφαρίνης, στο 20% στην ομάδα της ασπιρίνης και στο 15% στην ομάδα του συνδυασμού. Ο κίνδυνος μείζονος αιμορρα-

γίας ήταν 0.68% ανά έτος στην ομάδα της βαρφαρίνης έναντι 0.17% στην ομάδα της ασπιρίνης⁶⁰ και 0.57% στην ομάδα του συνδυασμού.

Ο κίνδυνος δημιουργίας τοιχωματικού θρόμβου και επακόλουθης εμβολής σε ασθενείς με οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου είναι υψηλότερος στις πρώτες 1-2 εβδομάδες μετά το έμφραγμα και έπειτα μειώνεται σταδιακά. Μετά από τους 3 πρώτους μήνες, ο θρόμβος οργανώνεται, μετατρέπεται σε ινώδη ιστό και προσκολλάται στο τοίχωμα της αριστεράς κοιλίας, με αποτέλεσμα ο κίνδυνος αποκόλλησης και εμβολής να είναι μειωμένος⁶¹.

22. Σε ασθενείς με ισχαιμικό (εγκεφαλοεπιδερμικό) εγκεφαλικό επεισόδιο και καρδιακή ανεπάρκεια με φλεβοκομβικό ρυθμό (με κλάσμα εξώθησης $\leq 35\%$) και απουσία ένδειξης αντιπηκτικής αγωγής προτείνεται η χορήγηση αντιαιμοπεταλιακής αγωγής παρά αντιπηκτικής (2B).

Σε μια μετα-ανάλυση 4 τυχαιοποιημένων μελετών και 3681 ασθενών στις οποίες ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια και φλεβοκομβικό ρυθμό τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν βαρφαρίνη ή ασπιρίνη. Σε σχέση με την ασπιρίνη, η βαρφαρίνη μείωσε τον κίνδυνο εγκεφαλικού επεισοδίου (relative risk: 0.50, 95%CI: 0.41-0.85, number-needed-to-treat: ⁶¹), αλλά ταυτόχρονα διπλασίασε τον κίνδυνο μείζονος αιμορραγίας (relative risk: 1.95, 95%CI: 1.37-2.76, number-needed-to-harm: 34). Δεν υπήρξε στατιστικά σημαντική διαφορά στην θνητότητα (relative risk: 1.95, 95%CI: 0.88-1.13) ή στις ενδοκράνιες αιμορραγίες (relative risk: 2.17, 95%CI: 0.76-6.24)⁶².

23. Σε ασθενείς με κρυπτογενές ισχαιμικό (εγκεφαλοεπιδερμικό) εγκεφαλικό επεισόδιο και ανοικτό ωοειδές τρήμα και απουσία ένδειξης αντιπηκτικής αγωγής προτείνεται η χορήγηση αντιαιμοπεταλιακής αγωγής έναντι της αντιπηκτικής αγωγής (1B).

Μια πρόσφατη μετα-ανάλυση σε ασθενείς με κρυπτογενές ισχαιμικό (εγκεφαλοεπιδερμικό) εγκεφαλικό επεισόδιο και ανοικτό ωοειδές τρήμα έδειξε ότι δεν υπάρχει διαφορά στον κίνδυνο υποτροπής του εγκεφαλικού μεταξύ της αντιαιμοπεταλιακής και της αντιπηκτικής αγωγής (risk difference 2% υπέρ της αντιαιμοπεταλιακής αγω-

γής, 95%CI: -21% έως 25%)⁶³.

24. Σε ασθενείς με προηγούμενο ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο το οποίο υποτροπιάζει υπό αντιθρομβωτική αγωγή πρέπει να διερευνώνεται η αιτιολογία της υποτροπής (1Γ).

Δεν υπάρχουν δεδομένα από τυχαίοποιημένες μελέτες σχετικά με τη βέλτιστη προσέγγιση για τη χορήγηση αντιθρομβωτικής αγωγής σε ασθενείς με ισχαιμικό (εγκεφαλοπαθολογικό ή παροδικό) εγκεφαλικό επεισόδιο που βρίσκονται ήδη υπό αντιθρομβωτική αγωγή. Συγκεκριμένα, δεν υπάρχουν δεδο-

μένα κατά πόσον η αλλαγή του αντιθρομβωτικού φαρμάκου υπερτερεί σε αποτελεσματικότητα και ασφάλεια έναντι της επιλογής της παραμονής στο ίδιο αντιθρομβωτικό φάρμακο στην ίδια ή μεγαλύτερη δόση ή έναντι της προσθήκης ενός δεύτερου αντιθρομβωτικού.

Σε μια ανάλυση της μελέτης PROFESS σε ασθενείς με υποτροπή εγκεφαλικού επεισοδίου διαπιστώθηκε ότι ο αιτιοπαθογενετικός μηχανισμός της υποτροπής ήταν διαφορετικός από τον μηχανισμό του πρώτου εγκεφαλικού σε ποσοστό >50%⁶⁴.

Δήλωση συμφερόντων

Γ. Ντάιος: Έχει λάβει χρηματοδότηση για έρευνα από την Pfizer. Έχει συμμετάσχει στις κλινικές μελέτες NAVIGATE-ESUS, RECOVERY-VTE, GLORIA-AF. Έχει λάβει τιμητική αμοιβή για ομιλίες από τις Sanofi, Boehringer-Ingelheim, Galenica, Elpen, Bayer, Winmedica, BMS/Pfizer. Έχει συμμετάσχει σε advisory board των Amgen, Boehringer-Ingelheim, Galenica.

Γ. Ανδρικόπουλος: Ουδέν

Ε. Αρναούτογλου: Ουδέν

Ε. Βαβουρανάκης: Ουδέν

Γ. Γεροτζιάφας: Ουδέν

Ε. Κορομπόκη: Ουδέν

Μ. Ματσάγκας: Ουδέν

Χ. Μπλιώνης: Έχει συμμετάσχει σε συνέδρια, ημερίδες, εκπαιδευτικές διαλέξεις, ομιλίες, honoraria, συμβουλευτικά σώματα, και κλινικές μελέτες που επιχορηγήθηκαν από τις φαρμακευτικές εταιρείες, Amgen, Angelini, AstraZeneca, Bayer, Boehringer Ingelheim, Menarini, MSD, Mylan, Novartis, Vianex.

Β. Παπαβασιλείου: Ουδέν

Α. Πλωμαρίτογλου: Έχει συμμετάσχει στη μελέτη CHARISMA ως clinical adjudicator.

Δ. Ρίχτερ: Έλαβε αμοιβή για συμμετοχή σε ερευνητικά πρωτόκολλα, δορυφορικές ομιλίες ή advisory boards από AstraZeneca, Bayer, Sanofi, Pfizer, Vianex, MSD, Unilever, Boehringer Ingelheim, Novartis, Abbott, Galenica, Amgen, Specifar, Menarini, Merck, Pharmaswiss, Winmedica, Unipharma.

Σ. Σουρμελής: Ουδέν

Κ. Σπέγγος: Έχει λάβει αμοιβές για ομιλίες και συμμετοχή σε advisory boards από την Boehringer-Ingelheim. Συμμετέχει ως ερευνητής στην NAVIGATE-ESUS.

Κ. Τάκης: Ουδέν

Κ. Τζιόμαλος: Έχει κάνει ομιλίες, παρακολούθησε συνέδρια και συμμετείχε σε advisory boards και κλινικές μελέτες που χρηματοδοτήθηκαν από την Amgen, Angelini, AstraZeneca, Bayer, Boehringer, ELPEN, Lilly, Merck Sharp & Dohme, Mylan, Novo Nordisk, Sanofi-Aventis και Βιανέξ.

Α. Τσελέπης: Έχει κάνει ομιλίες, παρακολούθησε συνέδρια και συμμετείχε σε advisory boards και κλινικές μελέτες που χρηματοδοτήθηκαν από την Amgen, Angelini, AstraZeneca, Bayer, Boehringer, ELPEN, Lilly, Merck Sharp & Dohme, Mylan, Novo Nordisk, Sanofi-Aventis και Βιανέξ.

Α. Χατζητόλιος: Έχει λάβει τιμητική αμοιβή για διαλέξεις, honoraria ή έχει συμμετάσχει σε κλινικές μελέτες ή έχει λάβει υποστήριξη για συμμετοχή σε ιατρικά συνέδρια από τις Bayer, Boehringer-Ingelheim, GAP

Κ. Βέμμος: Έχει λάβει τιμητική αμοιβή για διαλέξεις, honoraria ή έχει συμμετάσχει σε κλινικές μελέτες ή έχει λάβει υποστήριξη για συμμετοχή σε ιατρικά συνέδρια από τις AstraZeneca, Bayer, Boehringer Ingelheim, Pfizer, Sanofi, Elpen, Galenica.

Βιβλιογραφία

- Ovbiagele B, Nguyen-Huynh MN. Stroke epidemiology: Advancing our understanding of disease mechanism and therapy. *Neurotherapeutics: the journal of the American Society for Experimental Neuro-Therapeutics*. 2011;8:319-329
- Ntaios G, Faouzi M, Ferrari J, Lang W, Vemmos K, Michel P. An integer-based score to predict functional outcome in acute ischemic stroke: The astral score. *Neurology*. 2012;78:1916-1922
- Ntaios G, Lambrou D, Cuendet D, Michel P. Early major worsening in ischemic stroke: Predictors and outcome. *Neurocritical care*. 2013
- Ntaios G, Papavasileiou V, Makaritsis K, Milionis H, Michel P, Vemmos K. Association of ischaemic stroke subtype with long-term cardiovascular events. *European journal of neurology: the official journal of the European Federation of Neurological Societies*. 2014;21:1108-1114
- Ntaios G, Papavasileiou V, Michel P, Tatlisumak T, Strbian D. Predicting functional outcome and symptomatic intracranial hemorrhage in patients with acute ischemic stroke: A glimpse into the crystal ball? *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2015;46:899-908
- Ntaios G, Spengos K, Vemmou AM, Savvari P, Koroboki E, Stranjalis G, et al. Long-term outcome in posterior cerebral artery stroke. *European journal of neurology: the official journal of the European Federation of Neurological Societies*. 2011;18:1074-1080
- Vemmos KN, Takis CE, Georgilis K, Zakopoulos NA, Lekakis JP, Papamichael CM, et al. The athens stroke registry: Results of a five-year hospital-based study. *Cerebrovascular diseases*. 2000;10:133-141
- Lichtman JH, Naert L, Allen NB, Watanabe E, Jones SB, Barry LC, et al. Use of antithrombotic medications among elderly ischemic stroke patients. *Circulation. Cardiovascular quality and outcomes*. 2011;4:30-38
- Wettermark B, Persson A, von Euler M. Secondary prevention in a large stroke population: A study of patients' purchase of recommended drugs. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2008;39:2880-2885
- Guyatt G, Gutterman D, Baumann MH, Addrizzo-Harris D, Hylek EM, Phillips B, et al. Grading strength of recommendations and quality of evidence in clinical

- guidelines: Report from an american college of chest physicians task force. *Chest*. 2006;129:174-181
11. Antithrombotic Trialists C. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *Bmj*. 2002;324:71-86
 12. Johnson ES, Lanes SF, Wentworth CE, 3rd, Satterfield MH, Abebe BL, Dicker LW. A metaregression analysis of the dose-response effect of aspirin on stroke. *Archives of internal medicine*. 1999;159:1248-1253
 13. Antithrombotic Trialists C, Baigent C, Blackwell L, Collins R, Emberson J, Godwin J, et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: Collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet*. 2009;373:1849-1860
 14. A comparison of two doses of aspirin (30 mg vs. 283 mg a day) in patients after a transient ischemic attack or minor ischemic stroke. The dutch tia trial study group. *The New England journal of medicine*. 1991;325:1261-1266
 15. Committee CS. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (caprie). Caprie steering committee. *Lancet*. 1996;348:1329-1339
 16. Li X, Zhou G, Zhou X, Zhou S. The efficacy and safety of aspirin plus dipyridamole versus aspirin in secondary prevention following tia or stroke: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of the neurological sciences*. 2013;332:92-96
 17. Matias-Guiu J, Ferro JM, Alvarez-Sabin J, Torres F, Jimenez MD, Lago A, et al. Comparison of triflusal and aspirin for prevention of vascular events in patients after cerebral infarction: The tacip study: A randomized, double-blind, multicenter trial. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2003;34:840-848
 18. Culebras A, Rotta-Escalante R, Vila J, Dominguez R, Abiusi G, Famulari A, et al. Triflusal vs aspirin for prevention of cerebral infarction: A randomized stroke study. *Neurology*. 2004;62:1073-1080
 19. Alvarez-Sabin J, Quintana M, Santamarina E, Maisterra O. Triflusal and aspirin in the secondary prevention of atherothrombotic ischemic stroke: A very long-term follow-up. *Cerebrovascular diseases*. 2014;37:181-187
 20. Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, Berger PB, Black HR, Boden WE, et al. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *The New England journal of medicine*. 2006;354:1706-1717
 21. Diener HC, Bogousslavsky J, Brass LM, Cimminiello C, Csiba L, Kaste M, et al. Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (match): Randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2004;364:331-337
 22. Investigators SPS, Benavente OR, Hart RG, McClure LA, Szychowski JM, Coffey CS, et al. Effects of clopidogrel added to aspirin in patients with recent lacunar stroke. *The New England journal of medicine*. 2012;367:817-825
 23. Chen ZM, Sandercock P, Pan HC, Counsell C, Collins R, Liu LS, et al. Indications for early aspirin use in acute ischemic stroke: A combined analysis of 40 000 randomized patients from the chinese acute stroke trial and the international stroke trial. On behalf of the cast and ist collaborative groups. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2000;31:1240-1249
 24. Hacke W, Donnan G, Fieschi C, Kaste M, von Kummer R, Broderick JP, et al. Association of outcome with early stroke treatment: Pooled analysis of atlantis, ecass, and ninds rt-pa stroke trials. *Lancet*. 2004;363:768-774
 25. Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, Brozman M, Davalos A, Guidetti D, et al. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute

- ischemic stroke. *The New England journal of medicine*. 2008;359:1317-1329
26. Wang Y, Wang Y, Zhao X, Liu L, Wang D, Wang C, et al. Clopidogrel with aspirin in acute minor stroke or transient ischemic attack. *The New England journal of medicine*. 2013;369:11-19
 27. Aguilar MI, Hart R, Pearce LA. Oral anticoagulants versus antiplatelet therapy for preventing stroke in patients with non-valvular atrial fibrillation and no history of stroke or transient ischemic attacks. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2007:CD006186
 28. Hart RG, Pearce LA, Aguilar MI. Meta-analysis: Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation. *Annals of internal medicine*. 2007;146:857-867
 29. Investigators AWGotA, Connolly S, Pogue J, Hart R, Pfeffer M, Hohnloser S, et al. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the atrial fibrillation clopidogrel trial with irbesartan for prevention of vascular events (active w): A randomised controlled trial. *Lancet*. 2006;367:1903-1912
 30. Investigators A, Connolly SJ, Pogue J, Hart RG, Hohnloser SH, Pfeffer M, et al. Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation. *The New England journal of medicine*. 2009;360:2066-2078
 31. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *The New England journal of medicine*. 2009;361:1139-1151
 32. Diener HC, Connolly SJ, Ezekowitz MD, Wallentin L, Reilly PA, Yang S, et al. Dabigatran compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous transient ischaemic attack or stroke: A subgroup analysis of the re-ly trial. *Lancet neurology*. 2010;9:1157-1163
 33. Rost NS, Giugliano RP, Ruff CT, Murphy SA, Crompton AE, Norden AD, et al. Outcomes with edoxaban versus warfarin in patients with previous cerebrovascular events: Findings from engage af-timi 48 (effective anticoagulation with factor xa next generation in atrial fibrillation-thrombolysis in myocardial infarction 48). *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2016;47:2075-2082
 34. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *The New England journal of medicine*. 2011;365:883-891
 35. Hankey GJ, Patel MR, Stevens SR, Becker RC, Breithardt G, Carolei A, et al. Rivaroxaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischaemic attack: A subgroup analysis of rocket af. *Lancet neurology*. 2012;11:315-322
 36. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *The New England journal of medicine*. 2011;365:981-992
 37. Easton JD, Lopes RD, Bahit MC, Wojdyla DM, Granger CB, Wallentin L, et al. Apixaban compared with warfarin in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischaemic attack: A subgroup analysis of the aristotle trial. *Lancet neurology*. 2012;11:503-511
 38. Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, Murphy SA, Wiviott SD, Halperin JL, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *The New England journal of medicine*. 2013;369:2093-2104
 39. Ntaios G, Papavasileiou V, Diener HC, Markaritsis K, Michel P. Nonvitamin-k-antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation and previous stroke or transient ischemic attack: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2012;43:3298-3304
 40. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, et al. 2016 esc guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with eacts:

- The task force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC endorsed by the European Stroke Organisation (ESO). *European Heart Journal*. 2016
41. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, Antz M, Diener HC, Hacke W, et al. Updated European Heart Rhythm Association practical guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace: European Pacing, Arrhythmias, and Cardiac Electrophysiology: Journal of the Working Groups on Cardiac Pacing, Arrhythmias, and Cardiac Cellular Electrophysiology of the European Society of Cardiology*. 2015;17:1467-1507
42. Carter AB. Prognosis of cerebral embolism. *Lancet*. 1965;2:514-519
43. Daley R, Mattingly TW, Holt CL, Bland EF, White PD. Systemic arterial embolism in rheumatic heart disease. *American Heart Journal*. 1951;42:566-581
44. American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice G, Society of Cardiovascular A, Society for Cardiovascular A, Interventions, Society of Thoracic S, Bonow RO, et al. ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (writing committee to revise the 1998 guidelines for the management of patients with valvular heart disease): Developed in collaboration with the Society of Cardiovascular Anesthesiologists: Endorsed by the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions and the Society of Thoracic Surgeons. *Circulation*. 2006;114:e84-231
45. Silaruks S, Thinkhamrop B, Tantikosum W, Wongvipaporn C, Tatsanavivat P, Klungboonkrong V. A prognostic model for predicting the disappearance of left atrial thrombi among candidates for percutaneous transvenous mitral commissurotomy. *Journal of the American College of Cardiology*. 2002;39:886-891
46. Vadmann H, Nielsen PB, Hjortshoj SP, Riahi S, Rasmussen LH, Lip GY, et al. Atrial flutter and thromboembolic risk: A systematic review. *Heart*. 2015;101:1446-1455
47. Bertaglia E, Zoppo F, Bonso A, Proclemer A, Verlato R, Coro L, et al. Long term follow up of radiofrequency catheter ablation of atrial flutter: Clinical course and predictors of atrial fibrillation occurrence. *Heart*. 2004;90:59-63
48. Seara JG, Roubin SR, Gude Sampedro F, Barreiro VB, Sande JM, Manero MR, et al. Risk of atrial fibrillation, stroke, and death after radiofrequency catheter ablation of typical atrial flutter. *Clinical Research in Cardiology: Official Journal of the German Cardiac Society*. 2014;103:543-552
49. Brembilla-Perrot B, Girerd N, Sellal JM, Olivier A, Manenti V, Villemain T, et al. Risk of atrial fibrillation after atrial flutter ablation: Impact of AF history, gender, and antiarrhythmic drug medication. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. 2014;25:813-820
50. Mant J, Hobbs FD, Fletcher K, Roalson A, Fitzmaurice D, Lip GY, et al. Warfarin versus aspirin for stroke prevention in an elderly community population with atrial fibrillation (the Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study, BAFTA): A randomised controlled trial. *Lancet*. 2007;370:493-503
51. Sardar P, Chatterjee S, Chaudhari S, Lip GY. New oral anticoagulants in elderly adults: Evidence from a meta-analysis of randomized trials. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2014;62:857-864
52. Kato ET, Giugliano RP, Ruff CT, Koretsune Y, Yamashita T, Kiss RG, et al. Efficacy and safety of edoxaban in elderly patients with atrial fibrillation in the ENGAGE AF-TIMI 48 trial. *Journal of the American Heart Association*. 2016;5

53. Cannegieter SC, Rosendaal FR, Briet E. Thromboembolic and bleeding complications in patients with mechanical heart valve prostheses. *Circulation*. 1994;89:635-641
54. Eikelboom JW, Connolly SJ, Brueckmann M, Granger CB, Kappetein AP, Mack MJ, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with mechanical heart valves. *The New England Journal of Medicine*. 2013;369:1206-1214
55. Whitlock RP, Sun JC, Fremes SE, Rubens FD, Teoh KH, American College of Chest P. Antithrombotic and thrombolytic therapy for valvular disease: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2012;141:e576S-600S
56. Dennis M, Caso V, Kappelle LJ, Pavlovic A, Sandercock P, Organisation FtES. European stroke organisation (ESO) guidelines for prophylaxis for venous thromboembolism in immobile patients with acute ischaemic stroke. *European Stroke Journal*. 2016;1:6-19
57. Γεωργιάφας Γ, Βέμμος Κ, Τσελένης Α, http://www.eof.gr/c/document_library/get_file?p_l_id=14016&folderId=34749&name=DLFE-1130.pdf.
58. Keren A, Goldberg S, Gottlieb S, Klein J, Schuger C, Medina A, et al. Natural history of left ventricular thrombi: Their appearance and resolution in the posthospitalization period of acute myocardial infarction. *Journal of the American College of Cardiology*. 1990;15:790-800
59. Vaitkus PT, Barnathan ES. Embolic potential, prevention and management of mural thrombus complicating anterior myocardial infarction: A meta-analysis. *Journal of the American College of Cardiology*. 1993;22:1004-1009
60. Hurlen M, Abdelnoor M, Smith P, Erikssen J, Arnesen H. Warfarin, aspirin, or both after myocardial infarction. *The New England Journal of Medicine*. 2002;347:969-974
61. Vandvik PO, Lincoff AM, Gore JM, Gutterman DD, Sonnenberg FA, Alonso-Coello P, et al. Primary and secondary prevention of cardiovascular disease: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest*. 2012;141:e637S-668S
62. Kumar G, Goyal MK. Warfarin versus aspirin for prevention of stroke in heart failure: A meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases: The Official Journal of National Stroke Association*. 2013;22:1279-1287
63. Messe SR, Gronseth G, Kent DM, Kizer JR, Homma S, Rosterman L, et al. Practice advisory: Recurrent stroke with patent foramen ovale (update of practice parameter): Report of the guideline development, dissemination, and implementation subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2016;87:815-821
64. Toni D, Di Angelantonio E, Di Mascio MT, Vinisko R, Bath PM, Group PRS. Types of stroke recurrence in patients with ischemic stroke: A substudy from the professional trial. *International Journal of Stroke: Official Journal of the International Stroke Society*. 2014;9:873-878.

σίας τύπου I (Multiple Endocrine Neoplasia Type I - MEN1). Επίσης, στο 6% των περιπτώσεων ο όγκος είναι κακοήθης, έχοντας ήδη απομακρυσμένες μεταστάσεις κατά την διάγνωση [5].

Παρουσίαση περίπτωσης

Ασθενής 54 ετών, γυναίκα, προσήλθε στο τμήμα επειγόντων περιστατικών του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Αλεξανδρούπολης με συμπτωματική μεταγευματική υπογλυκαιμία. Η συμπτωματολογία της περιλάμβανε αδυναμία, θολή όραση και εφίδρωση, ενώ εμφάνιζε ωχρότητα. Ανέφερε παρόμοια συμπτωματολογία στο παρελθόν ενώ λάμβανε αντιδιαβητική αγωγή, χωρίς ωστόσο βελτίωση μετά την διακοπή της φαρμακευτικής αγωγής. Κατά την προσέλευση ήταν απύρετη, χωρίς ρίγος, κακουχία ή άλλη συμπτωματολογία που να παραπέμπει σε λοίμωξη. Το ιατρικό της ιστορικό περιλάμβανε ολική υστερεκτομή λόγω καρκίνου ωοθηκών, λάμβανε αντικαταθλιπτική αγωγή ενώ μέχρι πρόσφατα ήταν υπό αγωγή με γλιμεπιρίδη. Δεν είχε υποβληθεί σε άλλη χειρουργική επέμβαση που θα μπορούσε να εξηγήσει την υπογλυκαιμία (όπως γαστρική παράκαμψη). Η κλινική εξέταση ήταν φυσιολογική, με φυσιολογικό αναπνευστικό ψιθύρισμα και καρδιακούς ήχους, χωρίς ευαισθησία κατά την ψηλάφηση της κοιλιάς. Η αρτηριακή πίεση ήταν φυσιολογική (125/70 mmHg) και η καρδιακή συχνότητα ελαφρώς αυξημένη (90/λεπτό). Το ηλεκτροκαρδιογράφημα δεν ανέδειξε ισχαιμία ή άλλες διαταραχές.

Ο εργαστηριακός έλεγχος κατά την εισαγωγή επιβεβαίωσε την υπογλυκαιμία. Οι δείκτες φλεγμονής ήταν φυσιολογικοί (λευκά αιμοσφαίρια, C-αντιδρώσα πρωτεΐνη), όπως επίσης και τα ηπατικά ένζυμα και οι δείκτες νεφρικής λειτουργίας. Η ασθενής τέθηκε σε νηστεία, κατά την διάρκεια της οποίας παρουσίασε υπογλυκαιμία (σάκχαρο αίματος 30 mg/dL), ενώ στο ίδιο δείγμα αίματος παρατηρήθηκε ανάρμοστα υψηλή τιμή ινσουλίνης (54.1 pmol/l) και c-πεπτιδίου (9.28 ng/mL) και απουσία σουλφονουλουρίας, ευρήματα που υποδηλώνουν την παρουσία υπερινσουλινισμού, και συγκεκριμένα ινσουλινώματος [8]. Ο ακτινολογικός έλεγχος (Υπερηχογράφημα κοιλιάς, Υπολογιστική Τομογραφία και Μαγνητική Τομογραφία παγκρέατος) δεν ανέδειξε την εστία του ινσουλινώματος. Η ασθενής παραπέμφθηκε σε εξειδικευμένο κέντρο για να υποβληθεί σε επιπλέον έλεγχο για τον εντοπισμό της

βλάβης (ενδοσκοπικό υπερηχογράφημα, εκλεκτική αρτηριακή διέγερση με ασβέστιο).

Συζήτηση

Το ινσουλίνωμα είναι ένας σπάνιος όγκος που χαρακτηρίζεται από υπογλυκαιμία σε συνδυασμό με απρόσφορα υψηλή ινσουλίνη ορού. Παρά την ανακάλυψη του το 1927 [1] και την αποτελεσματική αντιμετώπισή του το 1929 [2], η σπανιότητα της νόσου έχει ως αποτέλεσμα την απουσία τυχαίοι μελετών για την διάγνωση και θεραπεία της. Τα περισσότερα από τα διαθέσιμα δεδομένα προκύπτουν από μεμονωμένες αναφορές περιπτώσεων ή σειρών ασθενών [4, 5, 7, 9, 10].

Τα ινσουλινώματα θεωρείται ότι προέρχονται από τα κύτταρα των νησιδίων του παγκρέατος, παρ' ότι υπάρχουν μελέτες που υποστηρίζουν σωληναρική ή αδενοκυψελική προέλευση [11]. Η παθογένεση της νόσου είναι εν πολλοίς άγνωστη. Το μονοπάτι των mTOR/P70S6K πιθανόν να ενοχοποιείται [12]. Επιπλέον, σε δύο μελέτες, μεταλλάξεις του γονιδίου k-ras βρέθηκε στο 23% των περιπτώσεων σποραδικού ινσουλινώματος και ανευπλοειδία του χρωμοσώματος 11 σε περιπτώσεις τόσο μεμονωμένου ινσουλινώματος, όσο και ινσουλινώματος στα πλαίσια του συνδρόμου MEN1 [13, 14].

Η υπογλυκαιμία που παρατηρείται στους ασθενείς με ινσουλίνωμα αποδίδεται με μεγαλύτερη πιθανότητα σε ελαττωμένη ηπατική παροχή [15]. Ο υποκείμενος μηχανισμός, ο οποίος συντηρεί την έκκριση ινσουλίνης σε υψηλά επίπεδα δεν είναι γνωστός. Πιθανώς, εκκρίνονται υψηλότερα επίπεδα από καλύτερα και περισσότερο αποτελεσματικά μεταφράσιμο mRNA [16].

Η επίπτωση της νόσου είναι 0.4 άτομα ανά 100000 άτομα-έτη, με μέση ηλικία εμφάνισης τα 50 έτη και μεγαλύτερη συχνότητα στις γυναίκες (γυναίκες:άνδρες περίπου 3:2) [3, 5, 7]. Περίπου 6-7.6% των περιπτώσεων εκδηλώνεται σε ασθενείς με το σύνδρομο MEN1 και 6% των συνολικών περιπτώσεων ο όγκος είναι κακοήθης, έχοντας ήδη δώσει απομακρυσμένες μεταστάσεις [5, 7]. Η πρόγνωση είναι άριστη για τους ασθενείς με καλοήθεις ινσουλινώματα, αφού το προσδόκιμο επιβίωσης είναι το ίδιο με τον γενικό πληθυσμό [5]. Για τις περιπτώσεις κακοήθους ινσουλινώματος, η επιβίωση είναι σαφώς χειρότερη, παρά την ύπαρξη περιπτώσεων όπου η επιβίωση έφτασε τα 25 έτη [5, 17].

Η διάγνωση του ινσουλινώματος είναι πρώτιστα κλινική και βιοχημική. Ο ρόλος των απεικονιστικών εξετάσεων περιορίζεται στην εντόπιση του όγκου. Η χαμηλή γλυκόζη αίματος, παράλληλα με απρόσφορα υψηλά επίπεδα ινσουλίνης και c-πεπτιδίου, στα πλαίσια κλινικής εικόνας υπογλυκαιμίας και της παρουσίας της τριάδας του Whipple αρκούν για να τεθεί η διάγνωση [18-21]. Ο προεγχειρητικός εντοπισμός του όγκου με απεικονιστικές εξετάσεις μπορεί να είναι αδύνατος, αφού μπορεί να μην εντοπισθεί ο όγκος έως και στο 40% των περιπτώσεων [22]. Η ακριβής εντόπιση της θέσης του όγκου προεγχειρητικά είναι επιθυμητή [23], υπάρχουν ωστόσο χειρουργοί που δεν την θεωρούν [24]. Ο υπέρηχος κοιλιάς, η υπολογιστική τομογραφία και η μαγνητική τομογραφία έχουν παρόμοια ευαισθησία για την εντόπιση του όγκου και η επιλογή ενός εκ αυτών εξαρτάται από την εμπειρία του ακτινολόγου. Η αναφερόμενη ευαισθησία για το διακοιλιακό υπερηχογράφημα και την υπολογιστική τομογραφία τριπλής φάσης είναι περίπου 70% [7]. Άλλη μια μη επεμβατική απεικονιστική τεχνική αποτελεί το σπινθηρογράφημα με πεντετροτίδιο το οποίο έχει ευαισθησία 60% [25, 26].

Σε περιπτώσεις που δεν έχει ικανοποιητική δυνατή η εντόπιση της θέσης του όγκου με μη επεμβατικές τεχνικές, οι ασθενείς μπορούν να υποβληθούν σε ενδοσκοπικό υπέρηχο ή εκλεκτική αρτηριακή διέγερση με ασβέστιο [27, 28]. Σε αυτές τις περιπτώσεις, η αναφερόμενη ευαισθησία του ενδοσκοπικού υπέρηχου είναι [27, 29], ενώ σε συνδυασμό με την εκλεκτική αρτηριακή διέγερση με ασβέστιο η ευαισθησία μπορεί να φτάσει το 93%. Ο συνδυασμός αυτών των τεχνικών σε ειδικά κέντρα με τις συνήθεις μη επεμβατικές απεικονιστικές τεχνικές κάνει πρακτικά την εντόπιση της θέσης του όγκου δυνατή για όλους τους ασθενείς [7, 28, 30, 31].

Η θεραπεία του ινσουλινώματος είναι κατ' αρχάς η χειρουργική αφαίρεση. Τα περισσότερα από τα υπάρχοντα δεδομένα για τις προτιμώμενες τεχνικές προκύπτουν από ανασκοπήσεις σειρών ασθενών. Ανάμεσα στις τεχνικές που έχουν χρησιμοποιηθεί, περιλαμβάνονται η εκφυρήνωση, η μερική περιφερική παγκρεατεκτομή, η ολική παγκρεατεκτομή και η επέμβαση Whipple. Η αποτελεσματική θεραπεία φτάνει το 87.5% [5]. Μετά την χειρουργική αφαίρεση, 8.5% των ασθενών εμφάνισε εμμένουσα υπογλυκαιμία και 2.2% αυτών εμφάνισε σακχα-

ρώδη διαβήτη. Η περιεγχειρητική και μετεγχειρητική θνησιμότητα ήταν χαμηλή (1.8%). Μεταξύ των ασθενών με εμμένουσα συμπτωματολογία, το 45% είχαν κακοήθεις ινσουλινώματα [5]. Η επανεμφάνιση μετά από χειρουργική αφαίρεση μπορεί να φτάσει το 6% στα 10 χρόνια και το 8% μετά από 20 χρόνια [5]. Λαπαροσκοπική επέμβαση σε συνδυασμό με διεγχειρητικό υπερηχογράφημα έχει χρησιμοποιηθεί για μικρά, εντοπισμένα πριν την επέμβαση ινσουλινώματα με αποτελέσματα όμοια με αυτά της ανοιχτής χειρουργικής αφαίρεσης [32, 33]. Ωστόσο, τα δεδομένα είναι ελάχιστα. Για τους ασθενείς που δεν δύνανται να υποβληθούν σε χειρουργική αφαίρεση του όγκου, η «εκτομή» με αιθανόλη (ένεση αιθανόλης στο κέντρο του όγκου) μπορεί να αποτελέσει αποδεκτή εναλλακτική επιλογή [34].

Η φαρμακευτική θεραπευτική αντιμετώπιση περιορίζεται στους ασθενείς που δεν δύνανται να υποβληθούν σε χειρουργείο, είτε λόγω μεταστατικής νόσου είτε λόγω μη αποδεκτά υψηλού ρίσκου. Σκοπός της φαρμακευτικής αγωγής είναι η πρόληψη της υπογλυκαιμίας. Η διαζοξίδη ενεργοποιεί τους διαύλους καλίου και επακόλουθα ελαττώνει την έκκριση ινσουλίνης και μπορεί να προσφέρει έλεγχο της υπογλυκαιμίας [17, 35, 36]. Η χρήση της ωστόσο περιλαμβάνει ανεπιθύμητες ενέργειες όπως η σοβαρή κατακράτηση ύδατος και το επακόλουθο οίδημα, για το οποίο πρέπει να χορηγούνται υψηλές δόσεις διουρητικών. Η οκτρεοτίδη επίσης μπορεί να αναστείλει την έκκριση ινσουλίνης όταν χορηγηθεί σε υψηλές δόσεις. Η αποτελεσματικότητά της στην αντιμετώπιση της υπογλυκαιμίας από το ινσουλίνωμα διαφέρει μεταξύ των ασθενών και η χρήση της περιορίζεται σε αυτούς που η διαζοξίδη δεν έχει αποτελέσματα [17, 37-39]. Άλλοι χρησιμοποιούμενοι παράγοντες όπως η βεραπαμίλη και η φαινυτοΐνη έχουν επίσης χρησιμοποιηθεί με θετικά αποτελέσματα [17, 40].

Πρόσφατα, ο αναστολέας της ραπαμυκίνης (mTOR) των θηλαστικών everolimus έχει επιφέρει θετικά αποτελέσματα σε περιπτώσεις ανθεκτικές στις υπόλοιπες θεραπευτικές παρεμβάσεις, ωστόσο τα δεδομένα και η διαθέσιμη εμπειρία είναι ελάχιστα [41-44].

Μια ακόμα εναλλακτική για ασθενείς για τους οποίους έχουν εξαντληθεί οι υπόλοιπες επιλογές χωρίς αποτέλεσμα είναι η κοινή χημειοθεραπεία και ακτινοθεραπεία. Η στρεπτοζοσίνη και η δοξορου-

βικίνη αποτελούν τους παράγοντες πρώτης εκλογής και η αναφερόμενη κλινική ανταπόκριση φτάνει το 69% [45]. Ωστόσο, η ακτινολογική ελάττωση του όγκου ήταν μόλις 10 – 40% [46, 47]. Λαμβάνοντας υπόψη την τοξικότητα της χημειοθεραπείας, η προσεκτική εξέταση των δεδομένων για τον κάθε ασθενή είναι επιβεβλημένη [48].

Η τεμοζολομίδη, ένα ανάλογο του ακτυλιωτικού παράγοντα δακαρβαζίνη, έχει επιδείξει καλή ανταπόκριση όταν χρησιμοποιείται για ενδοκρινείς όγκους (24-45%), περιλαμβανομένου και του ινσουλινώματος [41, 49, 50]. Τέλος, η χρησιμότητα της ακτινοθεραπείας είναι περιορισμένη για τους παγκρεατικούς όγκους. Υπάρχουν παρ' όλ' αυτά δεδομένα από σειρές ασθενών όπου έχει καλά αποτελέσματα ως παρηγορητική θεραπεία [51-54].

Βιβλιογραφία

1. Wilder RM, A.F., Power MH, et AL. Carcinoma of the islands of the pancreas. JAMA, 1927. 89: p. 348.
2. Howland G, C.W., Malthby EJ, et AL. Dysinsulinism: Convulsions and coma due to islet cell tumor of pancreas, with operation and cure. JAMA, 1929. 93: p. 674.
3. Dizon, A.M., S. Kowalyk, and B.J. Hoogwerf, Neuroglycopenic and other symptoms in patients with insulinomas. Am J Med, 1999. 106(3): p. 307-10.
4. Service, F.J., et al., Insulinoma: clinical and diagnostic features of 60 consecutive cases. Mayo Clin Proc, 1976. 51(7): p. 417-29.
5. Service, F.J., et al., Functioning insulinoma--incidence, recurrence, and long-term survival of patients: a 60-year study. Mayo Clin Proc, 1991. 66(7): p. 711-9.
6. Harrington, M.G., et al., A prospective survey for insulinomas in a neurology department. Lancet, 1983. 1(8333): p. 1094-5.
7. Placzkowski, K.A., et al., Secular trends in the presentation and management of functioning insulinoma at the Mayo Clinic, 1987-2007. J Clin Endocrinol Metab, 2009. 94(4): p. 1069-73.
8. van Bon, A.C., et al., Evaluation of endocrine tests. D: the prolonged fasting test for insulinoma. Neth J Med, 2009. 67(7): p. 274-8.
9. Cullen, R.M. and C.E. Ong, Insulinoma in Auckland 1970-1985. N Z Med J, 1987. 100(831): p. 560-2.
10. Kavlie, H. and T.T. White, Pancreatic islet beta cell tumors and hyperplasia: experience in 14 Seattle hospitals. Ann Surg, 1972. 175(3): p. 326-35.
11. Vortmeyer, A.O., et al., Non-islet origin of pancreatic islet cell tumors. J Clin Endocrinol Metab, 2004. 89(4): p. 1934-8.
12. Zhan, H.X., et al., Activated mTOR/P70S6K signaling

Συμπεράσματα

Στην περίπτωση της συγκεκριμένης ασθενούς, η διάγνωση τέθηκε σχετικά νωρίς, παρά το ψυχιατρικό της ιστορικό. Η κλινική υποψία του υπερ-ινσουλινισμού τέθηκε έπειτα από τρία επεισόδια υπογλυκαιμίας τα οποία είχαν αποδοθεί σε αντι-διαβητική αγωγή. Ο αποκλεισμός της φαρμακευτικής υπογλυκαιμίας είναι προαπαιτούμενο για την διάγνωση του ινσουλινώματος. Όταν έχει αποκλεισθεί η φαρμακευτική υπογλυκαιμία, ο συνδυασμός υπογλυκαιμίας, απρόσφορα υψηλής ινσουλινης και c-πεπτιδίου είναι αρκετός για την διάγνωση. Η απουσία ειδικής συμπτωματολογίας του ινσουλινώματος κάνει αναγκαία την υψηλή κλινική υποψία σε κάθε περίπτωση υπογλυκαιμίας άγνωστης αιτιολογίας.

13. Hrascan, R., et al., Analysis of selected genes in neuroendocrine tumours: insulinomas and pheochromocytomas. J Neuroendocrinol, 2008. 20(8): p. 1015-22.
14. Bhatti, T.R., et al., Histologic and Molecular Profile of Pediatric Insulinomas: Evidence of a Paternal Parent-of-Origin Effect. J Clin Endocrinol Metab, 2016. 101(3): p. 914-22.
15. Rizza, R.A., et al., Pathogenesis of hypoglycemia in insulinoma patients: suppression of hepatic glucose production by insulin. Diabetes, 1981. 30(5): p. 377-81.
16. Minn, A.H., et al., Insulinomas and expression of an insulin splice variant. Lancet, 2004. 363(9406): p. 363-7.
17. Hirshberg, B., et al., Malignant insulinoma: spectrum of unusual clinical features. Cancer, 2005. 104(2): p. 264-72.
18. Service, F.J., Diagnostic approach to adults with hypoglycemic disorders. Endocrinol Metab Clin North Am, 1999. 28(3): p. 519-32, vi.
19. Hirshberg, B., et al., Forty-eight-hour fast: the diagnostic test for insulinoma. J Clin Endocrinol Metab, 2000. 85(9): p. 3222-6.
20. Perros, P., et al., Lesson of the week. Are spontaneous hypoglycaemia, raised plasma insulin and C peptide concentrations, and abnormal pancreatic images enough to diagnose insulinoma? Bmj, 1997. 314(7079): p. 496-7.
21. Lupsa, B.C., et al., Autoimmune forms of hypoglycemia. Medicine (Baltimore), 2009. 88(3): p. 141-53.
22. Boukhan, M.P., et al., Localization of insulinomas.

- Arch Surg, 1999. 134(8): p. 818-22; discussion 822-3.
23. Fedorak, I.J., et al., Localization of islet cell tumors of the pancreas: a review of current techniques. Surgery, 1993. 113(3): p. 242-9.
24. Hashimoto, L.A. and R.M. Walsh, Preoperative localization of insulinomas is not necessary. J Am Coll Surg, 1999. 189(4): p. 368-73.
25. Modlin, I.M. and L.H. Tang, Approaches to the diagnosis of gut neuroendocrine tumors: the last word (today). Gastroenterology, 1997. 112(2): p. 583-90.
26. Kauhanen, S., et al., Fluorine-18-L-dihydroxyphenylalanine (18F-DOPA) positron emission tomography as a tool to localize an insulinoma or beta-cell hyperplasia in adult patients. J Clin Endocrinol Metab, 2007. 92(4): p. 1237-44.
27. Rosch, T., et al., Localization of pancreatic endocrine tumors by endoscopic ultrasonography. N Engl J Med, 1992. 326(26): p. 1721-6.
28. Doppman, J.L., et al., Insulinomas: localization with selective intraarterial injection of calcium. Radiology, 1991. 178(1): p. 237-41.
29. Mirallie, E., et al., [Value of endoscopic ultrasonography and somatostatin receptor scintigraphy in the preoperative localization of insulinomas and gastrinomas. Experience of 54 cases]. Gastroenterol Clin Biol, 2002. 26(4): p. 360-6.
30. Pereira, P.L., et al., Insulinoma and islet cell hyperplasia: value of the calcium intraarterial stimulation test when findings of other preoperative studies are negative. Radiology, 1998. 206(3): p. 703-9.
31. McLean, A., Endoscopic ultrasound in the detection of pancreatic islet cell tumours. Cancer Imaging, 2004. 4(2): p. 84-91.
32. Assalia, A. and M. Gagner, Laparoscopic pancreatic surgery for islet cell tumors of the pancreas. World J Surg, 2004. 28(12): p. 1239-47.
33. Ayav, A., et al., Laparoscopic approach for solitary insulinoma: a multicentre study. Langenbecks Arch Surg, 2005. 390(2): p. 134-40.
34. Levy, M.J., et al., US-guided ethanol ablation of insulinomas: a new treatment option. Gastrointest Endosc, 2012. 75(1): p. 200-6.
35. Gill, G.V., O. Rauf, and I.A. MacFarlane, Diazoxide treatment for insulinoma: a national UK survey. Postgrad Med J, 1997. 73(864): p. 640-1.
36. Goode, P.N., et al., Diazoxide in the management of patients with insulinoma. World J Surg, 1986. 10(4): p. 586-92.
37. Romeo, S., et al., Complete clinical remission and disappearance of liver metastases after treatment with somatostatin analogue in a 40-year-old woman with a malignant insulinoma positive for somatostatin receptors type 2. Horm Res, 2006. 65(3): p. 120-5.
38. Ricci, S., et al., Long-acting depot lanreotide in the treatment of patients with advanced neuroendocrine tumors. Am J Clin Oncol, 2000. 23(4): p. 412-5.
39. Aparicio, T., et al., Antitumour activity of somatostatin analogues in progressive metastatic neuroendocrine tumours. Eur J Cancer, 2001. 37(8): p. 1014-9.
40. Hofeldt, F.D., et al., Effects of diphenylhydantoin upon glucose-induced insulin secretion in three patients with insulinoma. Diabetes, 1974. 23(3): p. 192-8.
41. Kulke, M.H., E.K. Bergsland, and J.C. Yao, Glycemic control in patients with insulinoma treated with everolimus. N Engl J Med, 2009. 360(2): p. 195-7.
42. Fiebrich, H.B., et al., Everolimus induces rapid plasma glucose normalization in insulinoma patients by effects on tumor as well as normal tissues. Oncologist, 2011. 16(6): p. 783-7.
43. Ong, G.S., et al., Therapies for the medical management of persistent hypoglycaemia in two cases of inoperable malignant insulinoma. Eur J Endocrinol, 2010. 162(5): p. 1001-8.
44. Bernard, V., et al., Efficacy of everolimus in patients with metastatic insulinoma and refractory hypoglycemia. Eur J Endocrinol, 2013. 168(5): p. 665-74.
45. Moertel, C.G., et al., Streptozocin-doxorubicin, streptozocin-fluorouracil or chlorozotocin in the treatment of advanced islet-cell carcinoma. N Engl J Med, 1992. 326(8): p. 519-23.
46. Dilz, L.M., et al., Streptozocin/5-fluorouracil chemotherapy is associated with durable response in patients with advanced pancreatic neuroendocrine tumours. Eur J Cancer, 2015. 51(10): p. 1253-62.
47. Kouvaraki, M.A., et al., Fluorouracil, doxorubicin, and streptozocin in the treatment of patients with locally advanced and metastatic pancreatic endocrine carcinomas. J Clin Oncol, 2004. 22(23): p. 4762-71.
48. Krug, S., et al., Streptozocin-Based Chemotherapy in Patients with Advanced Neuroendocrine Neoplasms--Predictive and Prognostic Markers for Treatment Stratification. PLoS One, 2015. 10(12): p. e0143822.
49. Chan, J.A., et al., Prospective study of bevacizumab plus temozolomide in patients with advanced neuroendocrine tumors. J Clin Oncol, 2012. 30(24): p. 2963-8.
50. Chan, J.A., et al., A prospective, phase 1/2 study of everolimus and temozolomide in patients with advanced pancreatic neuroendocrine tumor. Cancer, 2013. 119(17): p. 3212-8.
51. Contessa, J.N., et al., Radiotherapy for pancreatic neuroendocrine tumors. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2009. 75(4): p. 1196-200.
52. Strosberg, J., et al., Effective treatment of locally advanced endocrine tumors of the pancreas with chemoradiotherapy. Neuroendocrinology, 2007. 85(4): p. 216-20.
53. Tennvall, J., et al., Radiotherapy for unresectable endocrine pancreatic carcinomas. Eur J Surg Oncol, 1992. 18(1): p. 73-6.
54. Torrisi, J.R., et al., Radiotherapy in the management of pancreatic islet cell tumors. Cancer, 1987. 60(6): p. 1226-31.

Ανασκόπηση Διεθνούς Ιατρικού Τύπου International Medicine Review



Hellenic Journal of Medicine
2017 : 114 : 90=92

Επιμέλεια: Κωνσταντίνος Τζιόμαλος
Επ. Καθηγητής Παθολογίας Α.Π.Θ.

Η χορήγηση του αναστολέα της PCSK9 evolocumab ελαττώνει τα καρδιαγγειακά συμβάματα και είναι ασφαλής

Εισαγωγή

Τα τελευταία χρόνια έχει εισαχθεί στην αντιμετώπιση της υπερχοληστερολαιμίας μια νέα κατηγορία φαρμάκων, μονοκλωνικά αντισώματα που χορηγούνται υποδορίως και αναστέλλουν την proproteín convertase subtilisin-kexin type 9 (PCSK9) με αποτέλεσμα να αποτρέπεται η διάσπαση του υποδοχέα της LDL χοληστερόλης. Τα αντισώματα αυτά χορηγούνται κάθε 2 ή 4 εβδομάδες και ελαττώνουν την LDL χοληστερόλη κατά 60%. Ωστόσο, δεν είναι γνωστό αν αυτή η ελάττωση συνεπάγεται και μείωση του κινδύνου εμφάνισης καρδιαγγειακών συμβαμάτων.

Σύνοψη μελέτης

Στην παρούσα μελέτη (μελέτη FOURIER), 27.564 ασθενείς με εγκατεστημένη καρδιαγγειακή νόσο (στεφανιαία νόσο, ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ή συμπτωματική περιφερική αρτηριακή νόσο) υπό αγωγή με στατίνη (70% υπό ατορβαστατίνη 40-80 mg ή ροσουβαστατίνη 20-40 mg) τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν το μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι της PCSK9 evolocumab (140 mg κάθε 2 εβδομάδες ή 420 mg κάθε 4 εβδομάδες) ή placebo. Η διάμεση συγκέντρωση LDL χοληστερόλης στην έναρξη της μελέτης ήταν 92 mg/dl και ελαττώθηκε μετά από 1 έτος χορήγησης evolocumab στα 30 mg/dl (ελάττωση κατά 59%). Μετά από διάμεσο διάστημα παρακολούθησης 2,2 ετών, η συχνότητα εμφάνισης του πρωτεύοντος καταληκτικού σημείου (μη θανατηφόρο έμφραγμα μυοκαρδίου, μη θανατηφόρο ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, νοσηλεία για ασταθή σπθιθάκη, στεφανιαία

επαναιμάτωση, θάνατος από καρδιαγγειακά αίτια) ήταν 15% μικρότερη στους ασθενείς που έλαβαν evolocumab. Η συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν παρόμοια στους ασθενείς που έλαβαν evolocumab και σε εκείνους που έλαβαν placebo εκτός από την εμφάνιση αντιδράσεων στο σημείο της ένεσης, η οποία ήταν συχνότερη στους πρώτους (2,1% έναντι 1,6% στους ασθενείς που έλαβαν placebo)

Σχόλιο

Η χορήγηση evolocumab ελαττώνει τα καρδιαγγειακά συμβάματα και είναι ασφαλής. Ωστόσο, με δεδομένο το αυξημένο κόστος του φαρμάκου, η χορήγησή του πρέπει να περιορίζεται σε ασθενείς που δεν πετυχαίνουν τους στόχους της LDL χοληστερόλης παρά τη χορήγηση της μέγιστης ανεκτής δόσης ισχυρής στατίνης και εζετιμίμπης.

Βιβλιογραφία

Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al; FOURIER Steering Committee and Investigators. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. N Engl J Med 2017 Mar 17

Σχεδόν το 50% των θανάτων από καρδιομεταβολικά νοσήματα οφείλονται σε διατροφικούς παράγοντες

Εισαγωγή

Η ανθυγιεινή διατροφή αυξάνει σημαντικά τον κίνδυνο εμφάνισης καρδιομεταβολικών νοσημάτων (στεφανιαία νόσος, ισχαιμικό αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο και σακχαρώδης διαβήτης). Ωστόσο, δεν είναι σαφές η ακριβής συμμετοχή της στον κίνδυνο εμφάνισης αυτών των νοσημάτων.

Σύνοψη μελέτης

Στην παρούσα μελέτη σε αντιπροσωπευτικό δείγμα του ενήλικα πληθυσμού των ΗΠΑ (16,620 άτομα), υπολογίστηκε ότι το 45,4% των θανάτων από καρδιομεταβολικά νοσήματα μπορούσε να αποδοθεί σε ακατάλληλες διατροφικές συνήθειες. Το ποσοστό αυτό ήταν υψηλότερο στους άνδρες σε σύγκριση με τις γυναίκες και στα νεότερα άτομα (25-34 ετών) σε σύγκριση με τους υπερήλικες (≥ 75 ετών). Μεταξύ των διαφόρων διατροφικών συνθηκών, τη πιο δυσμενή επίδραση είχε η αυξημένη κατανάλωση άλατος, καθώς ευθυνόταν για το 9,5% των θανάτων από καρδιομεταβολικά νοσήματα), η μειωμένη κατανάλωση ξηρών καρπών (8,5%), η αυξημένη κατανάλωση κόκκινου κρέατος (8,2%), η μειωμένη κατανάλωση ω3 λιπαρών, φρούτων και λαχανικών (7,5-7,8%) και η αυξημένη κατανάλωση αναψυκτικών με ζάχαρη (7,4%).

Σχόλιο

Η ανθυγιεινή διατροφή παίζει καθοριστικό ρόλο στον κίνδυνο θανάτου από καρδιομεταβολικά νοσήματα. Η εφαρμογή προγραμμάτων προώθησης της υγιεινής διατροφής στο γενικό πληθυσμό πρέπει να αποτελέσει προτεραιότητα των πολιτικών δημόσιας υγείας.

Βιβλιογραφία

Micha R, Peñalvo JL, Cudhea F, Imamura F, Rehm CD, Mozaffarian D. Association Between Dietary Factors and Mortality From Heart Disease, Stroke, and Type 2 Diabetes in the United States. JAMA 2017;317:912-924.

Ο πρωτοπαθής αλδοστερονισμός αποτελεί συχνή αιτία υπέρτασης, ακόμη και σε ασθενείς με ήπια υπέρταση

Εισαγωγή

Ο πρωτοπαθής αλδοστερονισμός αποτελεί μια από τις συχνότερες αιτίες δευτεροπαθούς υπέρτασης. Ωστόσο, η ακριβής συχνότητά του στο γενικό πληθυσμό των ασθενών με υπέρταση δεν είναι γνωστή, καθώς ο έλεγχος για την ύπαρξή του διενεργείται συνήθως σε επιλεγμένους ασθενείς (π.χ. με ανθεκτική υπέρταση ή με υποκαλιαιμία).

Σύνοψη μελέτης

Στην παρούσα μελέτη, 1.675 μη επιλεγμένοι υπερτασικοί ασθενείς που παρακολουθούνταν στην πρωτοβάθμια φροντίδα υγείας διερευνήθηκαν για την παρουσία πρωτοπαθούς αλδοστερονισμού. Διαπιστώθηκε ότι το 5,9% των ασθενών είχε πρωτοπαθή αλδοστερονισμό, εκ των οποίων 30% είχαν αδένωμα και 70% αμφοτερόπλευρη υπερπλασία των επινεφριδίων. Η συχνότητα του πρωτοπαθούς αλδοστερονισμού ήταν 3,9% στους ασθενείς με υπέρταση σταδίου I (αρτηριακή πίεση 140-159/90-99 mmHg) και 11,8% στους ασθενείς με υπέρταση σταδίου III (αρτηριακή πίεση \geq 180/110 mmHg). Οι ασθενείς με πρωτοπαθή αλδοστερονισμό είχαν μεγαλύτερη συχνότητα βλάβης στα όργανα-στόχους και καρδιαγγειακής νόσου σε σύγκριση με τους ασθενείς με ιδιοπαθή υπέρταση, ανεξάρτητα από τα επίπεδα της αρτηριακής πίεσης και από άλλους παράγοντες κινδύνου.

Σχόλιο

Ο πρωτοπαθής αλδοστερονισμός είναι αρκετά συχνός ακόμη και σε μη επιλεγμένους υπερτασικούς ασθενείς και αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακών συμβαμάτων ανεξάρτητα από τα επίπεδα της αρτηριακής πίεσης. Ωστόσο, με δεδομένο το κόστος και την πολυπλοκότητα των μεθόδων ελέγχου της παρουσίας του, δεν μπορεί να συσταθεί προς το παρόν έλεγχος όλων των υπερτασικών για ύπαρξη πρωτοπαθούς αλδοστερονισμού.

Βιβλιογραφία

Monticone S, Burrello J, Tizzani D, et al. Prevalence and Clinical Manifestations of Primary Aldosteronism Encountered in Primary Care Practice. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:1811-20.

HJM

Hellenic
Journal
of Medicine Ελληνική
Ιατρική
Επιθεώρηση



Εταιρεία
Παθολογίας
Ελλάδος
Internal Medicine
Society of Greece

ΔΙΟΙΚΗΤΙΚΟ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟ
ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ
ΠΑΘΟΛΟΓΙΑΣ ΕΛΛΑΔΟΣ

Πρόεδρος
Ευστράτιος Μαλτέζος
(Πανεπιστημιακός, Αλεξανδρούπολη)

Α' Αντιπρόεδρος
Απόστολος Χατζητόλιος
(Πανεπιστημιακός, Θεσσαλονίκη)

Β' Αντιπρόεδρος
Γεώργιος Νταλέκος
(Πανεπιστημιακός, Λάρισα)
Γενικός Γραμματέας
Δημήτριος Παπάζογλου
(Πανεπιστημιακός, Αλεξανδρούπολη)

Ταμίας
Χρήστος Σαββόπουλος
(Πανεπιστημιακός, Θεσσαλονίκη)

Μέλη Δ.Σ.
Γεώργιος Λιάμης
(Πανεπιστημιακός, Ιωάννινα)

Στέφανος Μυλωνάς
(Διευθυντής ΕΣΥ, Τρίκαλα)
Σπυρίδων Μπακατσέλος
(Διευθυντής ΕΣΥ, Θεσσαλονίκη)

Δημήτριος Σκούτας
(Ελεύθερος Επαγγελματίας,
Θεσ/νίκη)

Αθήνα, Ιούνιος 2017

Αγαπητή/έ Φίλη/ε,

Το τριμηνιαίο ιατρικό περιοδικό «HJM» συμπλήρωσε ήδη το τριακοστό χρόνο κυκλοφορίας του, με αποδέκτες 10.000 ιατρούς σ' όλη την χώρα (συμπεριλαμβανομένων της διανομής του περιοδικού HJM στα Ιατρικά Συνέδρια), με ετήσιο κόστος παραγωγής - εκτύπωσης - ταχυδρόμησης/τεύχος 50,00€ περίπου.

Ως γνωστόν, το Περιοδικό «Ελληνική Ιατρική Επιθεώρηση - Hellenic Journal Of Medicine - HJM» βασίζεται οικονομικά, αποκλειστικά, στις χορηγίες και τις δωρεές των φίλων του και δεν λαμβάνει κρατική χορηγία. Προκειμένου το περιοδικό HJM να συνεχίσει την απρόσκοπτη έκδοσή του θα ήταν σημαντική και η δική σας οικονομική συμβολή.

Το ετήσιο κόστος Συνδρομής του περιοδικού ανέρχεται στα 50 Ευρώ για Ιδρύματα, Εταιρείες και στα 20 Ευρώ για Ιατρούς, Φοιτητές Ιατρικής .

Περισσότερες πληροφορίες σχετικά με τις Ετήσιες Συνδρομές του Τριμηνιαίου Ιατρικού Περιοδικού «Ελληνική Ιατρική Επιθεώρηση - Hellenic Journal Of Medicine - HJM» παρακαλούμε επικοινωνήσατε με το Τηλ.: 210 8980461 ή μέσω email: medicine@vegacom.gr

Με εκτίμηση
Ελληνική Ιατρική Επιθεώρηση

HJM

Αλλαγή Ταχυδρομικής
Διευθύνσεως Συνδρομητών
Περιοδικού

Παρακαλούνται οι συνδρομητές του Περιοδικού "HJM - Hellenic Journal of Medicine - Ελληνική Ιατρική Επιθεώρηση" οι οποίοι αλλάζουν ταχυδρομική διεύθυνση, να ενημερώνουν μέσω fax: 210 8986265 ή μέσω e-mail: medicine@vegacom.gr, hjm@vegacom.gr τη γραμματεία της Εκδοτικής Εταιρίας "VEGA E.C.M. ΕΠΕ" με τα στοιχεία της νέας ταχυδρομικής τους διεύθυνσεως, προκειμένου να συνεχίσουν να λαμβάνουν ανά τρίμηνο το περιοδικό στη νέα τους ταχυδρομική διεύθυνση



Ανακοίνωση

Για την προβολή του Επιστημονικού τους έργου και την ενημέρωση των Συναδέλφων Ιατρών, όσοι επιθυμούν μπορούν να αποστέλλουν προς δημοσίευση στο Περιοδικό "HJM - Hellenic Journal of Medicine - Ελληνική Ιατρική Επιθεώρηση", δημοσιεύσεις και ανακοινώσεις (Abstracts) οι οποίες έχουν ανακοινωθεί ή έχουν γίνει αποδεκτές σε Ελληνικά ή Διεθνή Ιατρικά Συνέδρια .

e mail υποβολής : medicine@vegacom.gr

**ΕΤΗΣΙΕΣ ΣΥΝΔΡΟΜΕΣ ΠΕΡΙΟΔΙΚΟΥ
" ΗJM - ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ
ΕΠΙΘΕΩΡΗΣΗ - HELLENIC JOURNAL
OF MEDICINE "**



Οι Ετήσιες Συνδρομές τού Περιοδικού " ΗJM - Ελληνική Ιατρική Επιθεώρηση - Hellenic Journal of Medicine " για 4 τεύχη το έτος , είναι για Ιατρούς 20 Ευρώ και για Ιδρύματα - Εταιρίες 50 Ευρώ . Περισσότερες πληροφορίες μπορείτε να λάβετε τηλεφωνικώς στον αριθμό 210 8980461, είτε μέσω email : medicine@vegacom.gr

**Προσεχή Συνέδρια, Επιστημονικές Εκδηλώσεις
στην Ελλάδα και το Εξωτερικό, στην Παθολογία
και τις συναφείς Ειδικότητες μέχρι
τον Φεβρουάριο 2017**



Επιμέλεια: Μάρθα Αποστολοπούλου, Επιμελήτρια Β' Ε.Σ.Υ.

• 44ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ενδοκρινολογίας, Μεταβολισμού και Σακχαρώδη Διαβήτη, 26-29/04/2017, Divani Caravel Hotel, Αθήνα, Ελληνική Ενδοκρινολογική Εταιρεία – Πανελλήνια Ένωση Ενδοκρινολόγων

• Ετήσιο Επιστημονικό Συμπόσιο Εαρινές Ημέρες Ρευματολογίας 2017, 27-30/04/2017, Hydranta Grand Hotel, Δράμα, Ελληνική Ρευματολογική Εταιρεία & Επαγγελματική Ένωση Ρευματολόγων Ελλάδος

• 15ο Καρδιολογικό Συνέδριο (με διεθνή συμμετοχή), 05-07/05/2017, Συνεδριακό & Πολιτιστικό Κέντρο Πανεπιστημίου Πατρών, Πάτρα, Ελληνική Καρδιολογική Εταιρεία

• 43ο Ετήσιο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο, 10-13/05/2017, Divani Caravel Hotel, Αθήνα, Ιατρική Εταιρεία Αθηνών

• 15ο Πανελλήνιο Ηπατολογικό Συνέδριο, 25- 27/05/2017, Larissa Imperial Palace, Λάρισα, Ελληνική Εταιρεία Μελέτης Ήπατος

Προσεχή Συνέδρια, Επιστημονικές Εκδηλώσεις στην Ελλάδα και το Εξωτερικό, στην Παθολογία και τις συναφείς Ειδικότητες μέχρι τον Φεβρουάριο 2017



• **16ο Βορειοελλαδικό Καρδιολογικό Συνέδριο, 25 - 27/05/2017**, Makedonia Palace Hotel, Θεσσαλονίκη, Καρδιολογική Εταιρεία Βορείου Ελλάδος

• **Στρατηγική αντιμετώπισης Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 2, 02-04/06/2017**, Ξενοδοχείο Simantro, Χαλκιδική, Ελληνική Εταιρεία Μελέτης & Εκπαίδευσης για τον Σακχαρώδη Διαβήτη (πρώην Δ.Ε.Β.Ε.)

• **American Diabetes Association's 77th Scientific Sessions, 9 - 13/06/2017**, Σαν Ντιέγκο, Καλιφόρνια, Η.Π.Α., American Diabetes Association (ADA)

• **27th European Meeting on Hypertension and Cardiovascular Protection, 16-19/06/ 2017**, MICO Milano Congressi, Μιλάνο, Ιταλία, European Society of Hypertension (ESH)

• **20η Πανελλήνια Διημερίδα της Εταιρείας Μελέτης Παθήσεων Διαβητικού Ποδιού, 30/06 - 02/07/2017**, Ξενοδοχείο Αμαλία, Δελφοί, Εταιρεία Μελέτης Παθήσεων Διαβητικού Ποδιού

• **Διημερίδα Αλλεργιολογίας και Κλινικής Ανοσολογίας 2017, 30/06 - 02/07/2017**, Ξενοδοχείο Amalia, Ναύπλιο, Ελληνική Εταιρεία Αλλεργιολογίας και Κλινικής Ανοσολογίας